Der Einfluß von Wachstumshormon, Insulin, Thyroxin, Milz- und Thymusextrakt auf eine experimentelle Salmonelleninfektion bei der weißen Laboratoriumsmaus.

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Wolfgang Schäfer

Saarbrücken

1972

Aus dem Institut für Hygiene und Mikrobiologie der
Universität des Saarlandes

Direktor: Prof. Dr. med., Dr. phil., Dipl.Chem.
W. Zimmermann

Der Einfluß von Wachstumshormon, Insulin, Thyroxin, Milz- und Thymusextrakt auf eine experimentelle Salmonelleninfektion bei der weißen Laboratoriumsmaus.

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N
zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1972

vorgelegt von
Wolfgang Schäfer
geb. am 14.4.1946 in Homburg/Saar

Dekan: Prof. Dr. med. Kulenkampff
Referent: Prof. Dr. med., Dr. phil., Dipl.Chem.
W. Zimmermann

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Datum der letzten Promotionsprüfung:

13.6.72

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542725_0060

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung

II. Methode

1. Tiermaterial
2. Gewinnung, Dosierung und Infektionsart der Keime
3. Gruppenaufteilung
4. Bestimmung der Leukozyten und des Differentialblutbildes
5. Gewichtsmessung
6. Zubereitung der Präparate

III. Ergebnisse

1. Die unbeeinflusste Infektionsgruppe
   a) Absterbequote
   b) Gewichte
   c) Leukozyten
   d) Differentialblutbild

2. Die STH-Gruppe
   a) Absterbequote
   b) Gewichte
   c) Leukozyten
   d) Differentialblutbild

3. Die Insulingruppe

a) Absterbequote

b) Gewichte

c) Leukozyten

d) Differentialblutbild

4. Die Thyroxingruppe

a) Absterbequote

b) Gewichte

c) Leukozyten

d) Differentialblutbild

5. Die Milzextrakt-Gruppe

a) Absterbequote

b) Gewichte

c) Leukozyten

d) Differentialblutbild

6. Die mit wässrigem Thymusextrakt behandelte Gruppe

a) Absterbequote

b) Gewichte

c) Leukozyten

d) Differentialblutbild

7. Die mit öligem Thymusextrakt behandelte Gruppe

a) Absterbequote

b) Gewichte

c) Leukozyten

d) Differentialblutbild

IV. Diskussion

1. STH
2. Insulin
3. Thyroxin
4. Milzextrakt
5. Thymusextrakt

V. Zusammenfassung

VI. Literaturverzeichnisse

VII. Anhang

Der Einfluß von Wachstumshormon, Insulin, Thyroxin, Milz- und Thymusextrakt auf eine experimentelle Salmonelleninfektion bei der weißen Laboratoriumsmaus.

I. Einleitung

Die im Rahmen einer Infektion auftretenden Symptome sind vermutlich zum großen Teil auf Veränderungen des hormonellen Haushalts im Sinne eines gestörten Gleichgewichts oder eines Mangelzustandes zurückzuführen.

Mit Ausnahme des Nebennierenrindenkomplexes, dessen intensive Erforschung in den letzten Jahrzehnten eine weitgehende Deutung zuließ, ist die Wirkungsweise vieler anderer Hormonsysteme im Infektablauf wegen der Komplexizität der interhormonellen Zusammenhänge, der parallel laufenden Einflußnahme des Vegetativums und des Zwischenhirns und wohl auch der Schwierigkeit der quantitativen Nachweise noch weit von einer endgültigen Klärung entfernt. Im Zuge einer Voruntersuchungsserie in diesem Sinne war die Beeinflussung des Infektionsablaufs einer Salmonellose bei Mäusen durch STH, Insulin und Thyroxin zu testen.

Ebenfalls wurden im Verlauf dieser Arbeit Extrakte von Milz und Thymus untersucht, die beide auf dem Gebiete des Abwehrgeschehens und im besonderen der Immunologie in den letzten Jahren zentrale Bedeutung erlangt haben.

II. Methode

1. Tiermaterial

Es wurden für den Versuch 378 jugendliche, erbreine weiße Mäuse (Stamm "CFi W.68" SPF) mit einem Gewicht von durchschnittlich 22-38 g nach Geschlecht getrennt untersucht. Das Futter bestand aus speziellem Nagetierfutter (Nagetierfutter der Mühle Juchem, Lebach) und Wasser ad libitum.

2. Gewinnung, Dosierung und Injektionsart der Keime

Vierzehn Tage vor Versuchsbeginn und während des Hauptversuchs wurden die Tiere unter gleichen Bedingungen gehalten. Am Tage der Infektion wurde mit der Injektion der Hormone bzw. der Extrakte begonnen. Die in Vorversuchen explorierte Infektionsdosierung für eine ST_{50} von ca. 7 Tagen betrug 1/10 ml einer 1:600 verdünnten Kliglerabschwemmung von Salmonella typhimurium S_7. Die Abschwemmung wurde photometrisch mit einem 546 nm-Filter gemessen und zwar lagen die Extinktionswerte der 1:10-Verdünnung bei 0,51 bei einem Leerwert von 0,24 (1/10 verdünnte NaCl-Abschwemmung eines leeren Kliglerröhrchens). Gleichzeitig wurde auf einer Fleischagarplatte die Keimzahl von 0,3 ml einer auf 10^{-8} verdünnten Abschwemmung (30 Keime) bestimmt. Die Infektion sowie die Hormon- und

Extraktapplikation erfolgte durch dorsale, subcutane Injektion. Um eine Antikörperbildung auszuschließen, wurde die Gesamtversuchsdauer auf 10 Tage beschränkt. Es wurden Absterbegeschwindigkeiten untersucht sowie Leukozytenzählungen, Differentialblutbilder und Gewichtsuntersuchungen für Infektions- und Kontrollgruppe durchgeführt.

3. Gruppenaufteilung

Für den Hauptversuch wurde das Tiermaterial in 14 Gruppen, nach Geschlecht getrennt, eingeteilt:

a) Hauptgruppe 1 - 6	je 40 infizierte und hormon- bzw. extraktbehandelte Tiere
b) Vergleichsgruppe (infiziert)	40 infizierte und NaCl-behandelte Tiere
c) Kontrollgruppe 1 - 6	je 14 mit Hormon oder Extrakt behandelte Tiere
d) Vergleichsgruppe	14 mit steriler physiologischer NaCl-Lösung behandelte Tiere

4. Bestimmung der Leukozyten und des Differentialblutbildes

Für die Blutentnahme wurde den Tieren die Schwanzspitze gekappt und der Schwanz durch leichtes Massieren ausgedrückt. Der dabei auftretende Blutverlust, der nur selten stärker war, wurde, ebenso

wie der Stress der Amputation ohne Reaktion vertragen. An Hand von Stichproben (jedes 10. tote Tier) konnte in jedem Falle durch Blutausstriche auf Endo- und Leifsonnährböden der Nachweis der Salmonellensepsis geführt werden. Leukozytenzählungen wurden jeden Tag bei je 2 Männchen und Weibchen der Infektionsgruppen und bei je 1 Männchen und Weibchen der Kontrollgruppen nach der üblichen Methode mit Türk-scher Lösung und Zeiss'scher Zählkammer durchgeführt. Selbst bei adäquater Durchführung ist diese Methode mit einer Fehlerquelle von 8-10% behaftet. Hinzu kommt in diesem Falle, daß physiologischerweise die Leukozytenwerte der weißen Maus innerhalb der Extreme von 4 - 40 000 liegen, so daß absolute oder relative Verhältnisse im Differentialblutbild nie sicher bestimmt werden konnten.

Diese Extremwerte konnten zwar in keinem Falle nachgewiesen werden, jedoch unterlagen die Leukozytenmittelwerte relativ starken Schwankungen von ca. $\pm$ 2000 bei der unbehandelten Kontrollgruppe. Die Normalwerte lagen etwa zwischen 8 und 12 000.

Auch bei den Differentialblutbildern kommt es zu physiologischen Schwankungen

20 - 40 % neutrophile Granulozyten
40 - 80 % Lymphozyten
0 - 3 % Monozyten

Eosinophile und Basophile konnten nicht beobachtet werden. Zu bemerken ist noch, daß bei der Maus den Stabkernigen des Menschen einkernige Jugendformen entsprechen, die in etwa 0-3 % gefunden werden.

Bei den Neutrophilen wurden nur die Jugendlichen zur Erkennung einer möglichen Linksverschiebung aufgezeichnet. Die Gesamtneutrophilenzahl ergibt sich aus der Differenz von Ringkernigen, Lymphozyten, Monozyten zu 100.

Differentialblutbilder wurden je 8 pro Infektionsgruppe und je 4 bei den Kontrollgruppen bestimmt.

5. Gewichtsmessung

Gemessen wurde am Tage der Infektion und am 6. Tag, und zwar wurden Mittelwerte von jeweils 10 Tieren genommen. Dabei zeigte sich, daß die Männchen um 5-7 g schwerer als die Weibchen waren.

Zwei Dinge mußten dabei in Betracht gezogen werden:

1. daß bei Abnahme der Gesamtzahl der Tiere der Mittelwert stärker streuen und somit das Ergebnis ungenauer würde,
2. daß möglicherweise die kleinen und schwächlichen Tiere zuerst sterben und somit Mittelwertbestimmungen den Wert nach oben verfälschen würden und so unter Umständen bei einer möglichen objektiven Gewichtsabnahme der Einzeltiere der Mittelwert wegen des höheren Anteils der kräftigeren Tiere normal oder gar erhöht erscheinen könnte.

Durch die Tatsache, daß am 6. Tag noch etwa 50% der Tiere vorhanden war und daß außerdem die Sterbehäufigkeit keineswegs von der Größe der Tiere abhängig war, konnten diese Bedenken jedoch zerstreut werden.

6. Zubereitung der Präparate

STH wurde in einer physiologischen NaCl-Verdünnung mit einer Konzentration von 0,2 IE injiziert. Es wurde das STH-Präparat "Somacton" der Firma Ferring/Düsseldorf gewählt.

Bei Insulin wurde ein Altinsulinpräparat von Merck benutzt, das in einer Dosis von 0,4 IE/kg (≙ 0,01 IE/Maus) injiziert wurde.

Thyroxin wurde von der Firma Henning/Berlin zur Verfügung gestellt und nach der dort angegebenen Methode hergestellt. Die applizierte Dosis betrug 0,005 mg/Tag.

Als Milzextrakt wurde das eiweiß- und lipoidfreie Prosplen der Firma Nordmark verwendet, das in konzentrierter Form injiziert wurde.

Die von der Firma Henning/Berlin hergestellten Thymusdragees wurden unter sterilen Kautelen vermahlen, nachdem die Zuckerschicht aufgelöst war. Da in diesem Konzentrat sowohl Eiweiß- als auch Lipoidfraktionen zu vermuten waren, schien es vorteilhaft, beide zu trennen, um etwaig auftretende Wirkungen im Infektablauf

der einen oder anderen Fraktion zuschreiben zu können.

So wurde der eine Teil in steriler Kochsalzlösung gelöst, die unlöslichen Bestandteile abzentrifugiert, der andere Teil mit Methylenchlorid extrahiert. Das organische Lösungsmittel wurde verdampft, der Rückstand in Erdnußöl aufgenommen. Die Ölinjektionen subkutan zeigten in Vorversuchen keine entzündlichen Hautreaktionen, außerdem hat Erdnußöl keinerlei Einfluß auf den Ablauf der Infektion, wie in einem parallel verlaufenden Versuch gezeigt wurde. Die Ölinjektion hat den Nachteil der Emboliegefahr, wie sich bei zwei Tieren zeigte, doch war die orale Applikation zur Ausschaltung von Verdauungsvorgängen abzulehnen. Alle fünf Präparate wurden in Parallelversuchen auf eine bakteriostatische bzw. bakterizide Wirkung hin untersucht. Zu diesem Zweck wurden mit Salmonella typhimurium beimpfte Bouillon-Röhrchen mit 2 ml des entsprechenden Hormons bzw. Extraktes und eine Kontrolle mit 2 ml NaCl inokuliert und nach 24 Stunden Bebrütung bei 37°C Verdünnungsreihen aufgestellt, von denen je 0,5 ml auf eine Fleischagarplatte gebracht wurden. Nach 24 Stunden wieder wurden Keimzählungen durchgeführt und mit der Kontrolle verglichen.

III. Ergebnisse

Bei den Untersuchungen der direkten bakteriostatischen bzw. bakteriziden Wirkungen der Präparate wurden mit Ausnahme des Milzextraktes keine Effekte gesehen. Prosplen hingegen zeigte eine nicht sehr ausgeprägte, jedoch gut erkennbare Hemmung des Bakterienrasens. Bei Vergleichen mit Antibiotikaplättchen schnitt der Extrakt jedoch sehr schlecht ab, so daß eine Einflußnahme von Prosplen in Anbetracht der starken Verdünnung durch die Körperflüssigkeit der Tiere sehr fraglich erscheint.

A. 1. Die unbeeinflußte Infektionsgruppe

a) Absterbequote (s. Abb. 2)

Wenn man den am 4. Tag bemerkten, wohl zufälligen Tiefpunkt der Verluste außer Betracht läßt, weist die Kurve der Absterbehäufigkeiten (s. Abb. 1) eine Doppelgipfligkeit auf, wie sie ebenfalls bei fast allen Gruppen festgestellt wurde, und zwar fällt das 1. Maximum mit den absolut meisten Tierausfällen auf den 5. Tag, der 2. Gipfel auf den 8. Tag.

Die ST_{50} lag bei dieser Gruppe bei 6 1/2 Tagen. Bei beiden Geschlechtern zeigte sich, wie bei allen Gruppen, keine verschiedene Absterbehäufigkeit.

b) Gewichtskontrolle (s. Abb. 10)

Die durch den Stress der Infektion bedingte Gewichtsabnahme betrug bei den Männchen 3 g und bei den Weibchen 1 g im Durchschnitt. In Anbetracht der naturgegebenen relativen Untergewichtigkeit der weiblichen Gruppen (gegenüber den männlichen) ist deren Anfangsgewicht zu beachten und eine Gewichtsab- oder Zunahme deshalb relativ höher zu bewerten. Die nicht infizierte, mit NaCl behandelte Kontrollgruppe, nahm im gleichen Zeitraum um 3 g bzw. 1 g zu.

c) Leukozytenzählungen (s. Abb. 8, 9)

Vom 1. Tag an, der Werte am oberen Normbereich aufwies, zeigten die Leukozyten bis Ende des 3. Tages abfallende Tendenzen zum unteren Normbereich hin. Danach wurde bis zum 7. Tag ein leichter Anstieg bemerkt, der die Kurve in den mittleren Normbereich zurückbrachte. Am 8. Tag, der mit dem 2. Gipfel der Sterbehäufigkeit zusammenfiel, waren erhöhte Leukozytenzahlen über 12 000 zu bemerken, die sich bis zum 10. Tag noch weiter erhöhten. Aus dem Differentialblutbild ist zu ersehen, daß diese Leukozytose auch bei den anderen Gruppen einer Erhöhung der Granulozyten entspricht.

d) Differentialblutbild

1. Jugendliche Formen (s. Abb. 5, 6)

Es wurde am 1. Tag nach der Infektion eine initiale Erhöhung festgestellt, die jedoch am 2. bis 3. Tag wieder auf obere Normbereiche abfiel. Vom 4. bis 6. Tag war eine starke Linksverschiebung mit dem Maximum am 5. Tag zu bemerken. Vom 7. Versuchstag bis zum Ende hielten sich die Werte wieder etwas über dem Normbereich auf. Das Maximum der Linksverschiebung fiel mit der maximalen Sterbehäufigkeit (1. Gipfel, s. Abb. 1) zusammen.

2. Lymphozyten (s. Abb. 3, 4)

Die Werte blieben bis zum 7. Tag innerhalb des Normbereiches von 40-60, um dann am 8. Tag bis zum Ende lymphopenische Zustände aufzuweisen. Der Beginn der lymphopenischen Phase koinzidierte mit dem 2. Gipfel der Sterbehäufigkeit (s. Abb. 1). Zu erwähnen ist allerdings, daß diese Lymphopenie angesichts der zu dieser Zeit auftretenden Leukozytose möglicherweise eine relative ist, so daß dieser 2. Gipfel mit einer Granulozytose zusammenfällt.

3. Monozyten (s. Abb. 7)

Deren Werte lagen bis zum 8. Tag innerhalb des Normbereiches von 0-3. Ab dem 9. Tag stiegen die Werte auf 7-10. Diese Monozytose geht konform mit dem Zeitpunkt der Rekonvaleszenz.

2. Die STH-Gruppe

a) Absterbequote (s. Abb. 1, 2)

Die ST_{50} dieser Gruppe lag bei 6 Tagen, war aber an diesem Zeitpunkt von der Absterbequote der Vergleichs-Infektionsgruppe nur um ein Tier verschieden, so daß sich letzten Endes kein positiver Effekt des STH bemerkbar machte. Auch die Zahl der Überlebenden unterschied sich lediglich in einem Tier von der Vergleichs-Infektionsgruppe. Auch bei STH wurde ein 2. Absterbemaximum am 8. Tag festgestellt. Statistisch ist gegenüber der Vergleichs-Infektion kein Unterschied festzustellen.

b) Gewichte (s. Abb. 10)

Während bei der Kontrollgruppe die Gewichtszunahme beider Geschlechter überdurchschnitt-

lich war (4 bzw. 2 g), war die starke Gewichtsabnahme im Verlauf der Infektion von 50 der Männchen auffallend. Die starken Gewichtsverluste schlugen sich allerdings nicht in einer vermehrten Absterbehäufigkeit nieder.

c) Leukozyten (s. Abb. 8, 9)

Die Kontrolle zeigte keinerlei Beeinflussung der Leukozytenzahlen. Bei der Infektionsgruppe schien die Initialleukozytose der Vergleichs-Infektion durch STH potenziert zu werden, denn sie zeigte bis zum 2. Tag post infectionem stark erhöhte Werte. Die leukopenischen Zustandsbilder des 3. bis 4. Tages konnten dagegen nicht beeinflußt werden. Dafür zeigten sich vom 4. Tag ab wieder bis zum Ende des Versuchs deutlich über den Werten der Vergleichs-Infektion liegende Ergebnisse. Eine Wirkung auf Leukozyten scheint also wahrscheinlich, allerdings tritt sie erst im Zusammenhang mit der Infektion auf.

d) Differentialblutbild (s. Abb. 3-7)

Mit Ausnahme des 5. Tages koinzidierte die Kurve der Ringkernigen von STH mit der der Vergleichs-Infektion, jedoch machten sich gegen Ende des Versuches (ab dem 7. Tag) erhöhte Werte bemerkbar. Auch die Kontrolle zeigte ab dem 7. Tag über der Norm liegende

Werte an, so daß diese Linksverschiebung eine spezifische Wirkung des STH zu sein scheint.

Die Lymphozyten wurden weder in der Kontrolle noch in der Infektionsgruppe beeinflußt. Die Monozytenzahl war eher vermindert. In Anbetracht der Leukozytose ist jedoch eine Lymphozytose anzunehmen.

3. Die Insulingruppe

a) Absterbequote (s. Abb. 1, 2)

Die ST_{50} dieser Gruppe lag bei 7 Tagen, unterschied sich also nicht wesentlich von der Vergleichs-Infektionsgruppe, und auch die Kurven der Absterbehäufigkeit pro Tag zeigten Ähnlichkeiten. Lediglich der zweite Gipfel der Absterbehäufigkeit war bei Insulin auf den 9. Tag verschoben. Gegenüber der Vergleichsinfektion wurde eine um 2 erhöhte Überlebensrate festgestellt. Die Unterschiede waren statistisch nicht faßbar.

b) Gewichte (s. Abb. 10)

Die Kontrollen zeigten starke Gewichtszunahmen von 4 bzw. 3 g, und diese gewichtssteigernde Wirkung zeigte sich auch in den Infektionsgruppen, deren Gewichtsabfall nur mäßig war (1 bzw. 1,5 g).

Der reduzierte Gewichtsverlust hatte jedoch nur geringen Einfluß auf die Absterbeziffer.

c) Leukozyten (s. Abb. 8, 9)

Bei der Kontrolle war ab dem 7. Tag eine starke Leukozytose mit Linksverschiebung zu erkennen. Die Infektionsgruppe jedoch zeigte nur eine mäßige Initialleukozytose, eine nur angedeutete Leukopenie vom 3. bis 5. Tag und schließlich keine Leukozytosen gegen Ende des Versuchs, wie sie bei den meisten anderen Gruppen auftraten.

d) Differentialblutbild (s. Abb. 3-7)

Bei der Kontrolle wurde vom 7. Tag an eine mäßige Erhöhung der Jugendformen gesehen. Die Infektionsgruppe zeigte vom 4. bis 6. Tag eine starke Linksverschiebung, die absteigend am 8. Tag auf dem Niveau haltmachte, das dem der Kontrolle entsprach.

Die Lymphozyten der Kontrolle zeigten sich unbeeinflußt. Die sichtbare Lymphopenie der Infektionsgruppe war möglicherweise absolut in Anbetracht normaler Leukozytenwerte. Auf Monozyten wurde kein Einfluß gesehen.

4. Die Thyroxingruppe

a) Absterbequote (s. Abb. 1, 2)

Die LT_{50} lag bei 5 1/2 Tagen. Am 6. Tag jedoch unterschied sich die Absterbequote von der der Vergleichs-Infektion nur durch 2 und am Ende des Versuchs durch 4 Tiere, was nach der Auswertung durch den Vierfeldertest keinen statistischen Erfordernissen standhielt.

Die Pro-Tage-Sterblichkeit zeigte einen verfrühten, verbreiteten 1. Gipfel und einen 2. Gipfel, der wie üblich auf den 8. Tag fiel.

b) Gewichte (s. Abb. 10)

Die Kontrolle zeigte eine Blockade der in der NaCl-Gruppe aufgezeigten Gewichtszunahme, bei den Weibchen wurde sogar ein Gewichtsverlust von 2 g bemerkt. Demgemäß zeigte auch die Infektionsgruppe die stärkste Abnahme von 4,5 bzw. 4 g.

c) Leukozyten (s. Abb. 8, 9)

Vom 7. Tage an zeigte die Kontrollgruppe leukopenische Zustände, die bis gegen Ende des Versuchs zu verfolgen waren. Demgemäß war die leukopenische Phase der Infektion bei der Thyroxinbehandlung sehr stark. Die

Leukozytose am Versuchsende konnte durch Thyroxin nicht unterdrückt werden, es wurde im Gegenteil am 8. Tag eine relativ starke Erhöhung festgestellt.

d) Differentialblutbild (s. Abb. 3-7)

Die Linksverschiebung war der der Vergleichs-Infektionsgruppe ähnlich, nur erreichte sie ihr Maximum einen Tag später. Zu bemerken war noch der zweite starke Anstieg vom 8. bis 10. Tag nach einer Reduktionsphase am 7. Tag. Die Kontrolle konnte jedoch keinen Einfluß im Sinne einer Linksverschiebung oder nur einer leichten Vermehrung der Jugendformen erkennen lassen.

Anders verhielten sich die Lymphozyten, die während des gesamten Versuchs bei der Kontrolle über den Normbereich hinaus vermehrt waren. Hingegen konnte bei der Infektionsgruppe die Lymphopenie vom 8. Tag an nicht unterdrückt werden. Der 10. Tag jedoch wies wieder Normalwerte auf, was sonst bei keiner Gruppe mit Ausnahme der Milzgruppen zu bemerken war.

Die Monozyten zeigten sich unbeeinflußt von Thyroxin.

5. Die Milzextrakt-Gruppe

a) Absterbequote (s. Abb. 1, 2)

Die ST_{50} lag bei 6 Tagen, die Überlebenszahl unterschied sich von der der Vergleichs-Infektion nur durch zwei Tiere, so daß kein Einfluß auf den Infektionsablauf beobachtet werden konnte. Auffallend war lediglich, daß im Gegensatz zu allen anderen Gruppen der Beginn der ersten Ausfälle, die üblicherweise am 3. Tag einsetzten, um 1 Tag auf den 4. (lediglich mit 2 Tieren) verzögert wurde. An den folgenden Tagen jedoch zeigte die Absterbeziffer unverminderte Heftigkeit. Aus der Kurve der Absterbequote pro Tag ist ersichtlich, daß hier im Gegensatz zu fast allen anderen Infektionsgruppen der 2. Gipfel verhindert wurde. Diese Tatsache und der verzögerte Beginn der Ausfälle hätten die Gesamtsterbequote stark beeinflußt, wäre der 1. Gipfel der Absterbequote nicht extrem stark ausgefallen (10 Tiere). Statistisch waren keine Unterschiede zur Vergleichs-Infektion zu erkennen.

b) Gewichte (s. Abb. 10)

Während die Gewichte der Kontrolle so stark wie bei keiner Gruppe sonst zunahmen (5 bzw.

3 g), war im Infektionsversuch kein Einfluß auf den allgemeinen Gewichtsverlust zu erkennen.

c) Leukozyten (s. Abb. 8, 9)

Der Milzextrakt zeigte bei der Kontrollgruppe keinen Einfluß auf die Leukozytenwerte. Die Infektionsgruppe fiel durch starke Schwankungen auf. Die Initialleukozytose war hier sehr stark und dauerte bis zum 2. Tag an. Vom 3. bis 5. Tag folgte die sehr lange dauernde und relativ starke leukopenische Phase, die bis zum 7. Tag von einer Phase mit Normalwerten gefolgt wurde. Vom 8. bis 10. Tag wieder zeigten sich sehr starke Leukozytosen, wie sie lediglich bei der Thymusgruppe gefunden wurden. Diese Wirkung schien lediglich während der Infektion zu Tage zu kommen. Die lange, starke Leukopenie wäre dann möglicherweise mit einer Erschöpfungsphase nach maximaler Anfangsstimulation zu erklären, wofür auch die hohe Absterbeziffer zu dieser Zeit spräche (starker 1. Gipfel).

d) Differentialblutbild (s. Abb. 3-7)

Während des 4. bis 6. Tages waren hier die üblichen Linksverschiebungen zu erkennen, die sich nicht wesentlich von der der Vergleichs-Infektion unterschied. Lediglich vom 8. bis 9. Tag wurden höhere Werte sichtbar. Zu bemer-

ken ist noch, daß die erhöhten Anfangswerte am ersten Tag mit der starken Anfangsleukozytose zusammenfielen. Die Lymphozytosen wurden in der Kontrolle nicht beeinflußt, die Infektionsgruppe zeigte aber starke Lymphopenien, die jedoch angesichts der starken Leukozytose relativ sein können. Die Monozytenzahl wurde nicht beeinflußt.

6. Die mit wässrigem Thymusextrakt behandelte Gruppe

a) Absterbequote (s. Abb. 1, 2)

Die ST_{50} lag am 6. Tag. Die Überlebensquote war um 3 Tiere niedriger als die der Vergleichs-Infektion, was keine signifikanten Unterschiede ergab. Die Absterbehäufigkeit pro Tag ergab die übliche Doppelgipfligkeit.

b) Gewichte (s. Abb. 10)

Besondere Auffälligkeiten ergaben sich nicht.

c) Leukozyten (s. Abb. 8, 9)

Sie zeigten die übliche Leukopenie am 3. Tag, dann aber ab dem 6. Tag bis zum Ende des Versuchs starke Leukozytosen, wie sie lediglich beim Milzextrakt gesehen wurden. Auch in der

Kontrollgruppe lagen die Leukozyten eindeutig über der Norm bzw. im oberen Normbereich.

d) Differentialblutbild (s. Abb. 3-7)

Die Kontrolle zeigte von Anfang an (ab dem 2. Tag) eine Linksverschiebung, die nach vorübergehender Reduktion (6. bis 8. Tag) vom 8. bis 10. Tag Extremwerte aufwies. Auch die Infektionsgruppe zeigte ab dem 5. Tag stark erhöhte Werte, die im Gegensatz zu allen anderen Gruppen nicht mehr abfielen. Gegensätzlich zu den in der Literatur beschriebenen lymphozytotischen Eigenschaften des Extraktes, zeigten sich hier deutliche lymphopenische Zustandsbilder, die sich auch während des Infektes zeigten. Möglicherweise sind diese relativ angesichts starker Leukozytoseerscheinungen, die dann lediglich aufgrund einer Granulozytose bestünde.
Die Monozyten zeigten sich während des ganzen Versuchs erhöht.

7. Die mit öligem Thymusextrakt behandelte Gruppe

a) Absterbequote

Die ST_{50} lag bei 8,5 Tagen und war damit eindeutig von der Vergleichs-Infektionsgruppe

verschieden. Die Überlebensquote lag im Vergleich mit letzteren um 7 Tiere besser, was, nach dem Vierfeldertest ausgewertet, einen P-Wert von 0,17 ergab. Signifikanz konnte wegen des geringen Tiermaterials nicht errechnet werden. Die Pro-Tage-Sterblichkeit hielt sich ständig, allerdings nur leicht, unter der der Vergleichs-Infektion, ließ aber, ähnlich wie beim Milzextrakt, den 2. Gipfel aus, wodurch allein drei Tiere gewonnen wurden.

b) Gewichte

Bei der Kontrolle ließen die Weibchen die übliche Gewichtszunahme vermissen, was sich jedoch bei den Männchen nicht zeigte. Die gemäßigten Gewichtsverluste der Infektionsgruppe (0,5 bzw. 1,5 g) stimmten mit dem abgeschwächten Infektionsverlauf überein.

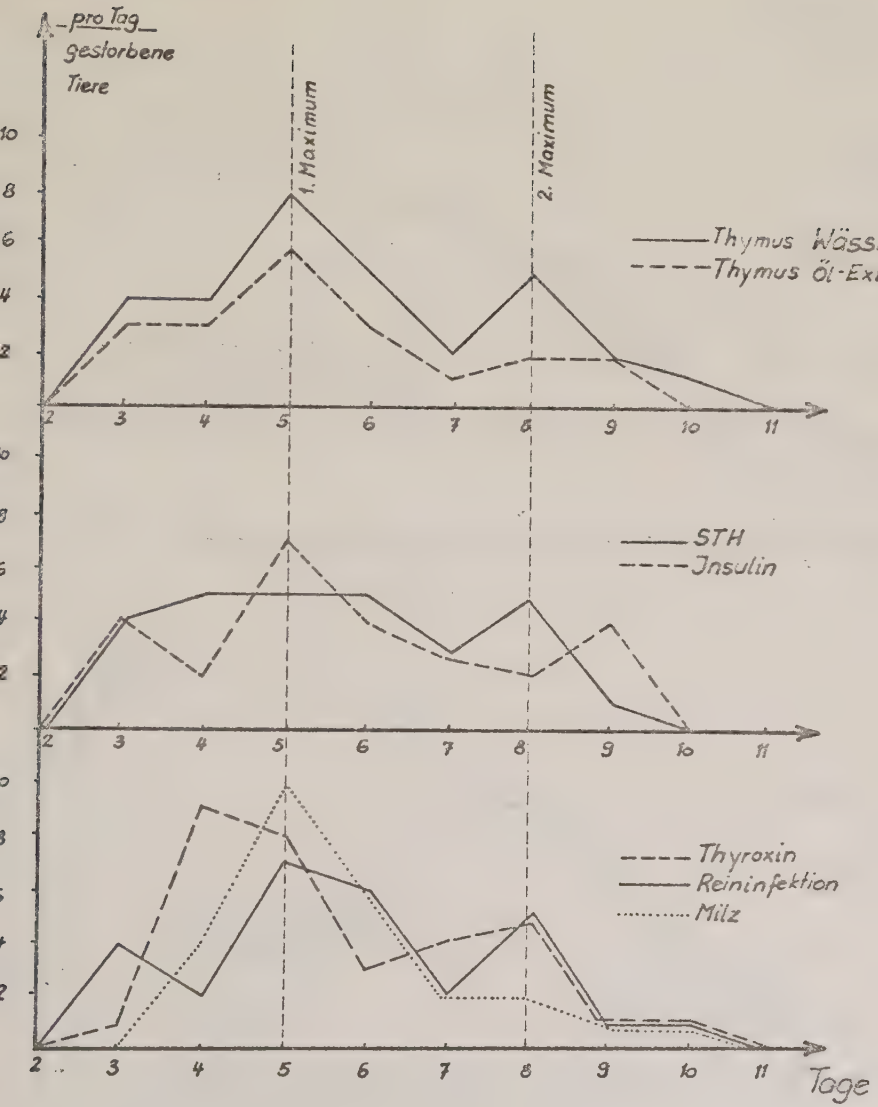
c) Leukozyten

Die Kontrollgruppe zeigte wie bei der wässrigen Fraktion während des ganzen Versuchs erhöhte Leukozytenwerte, die sich ebenfalls bei der Infektion dadurch andeuteten, daß die leukopenische Phase nicht zum Ausdruck kam.

d) Differentialblutbild

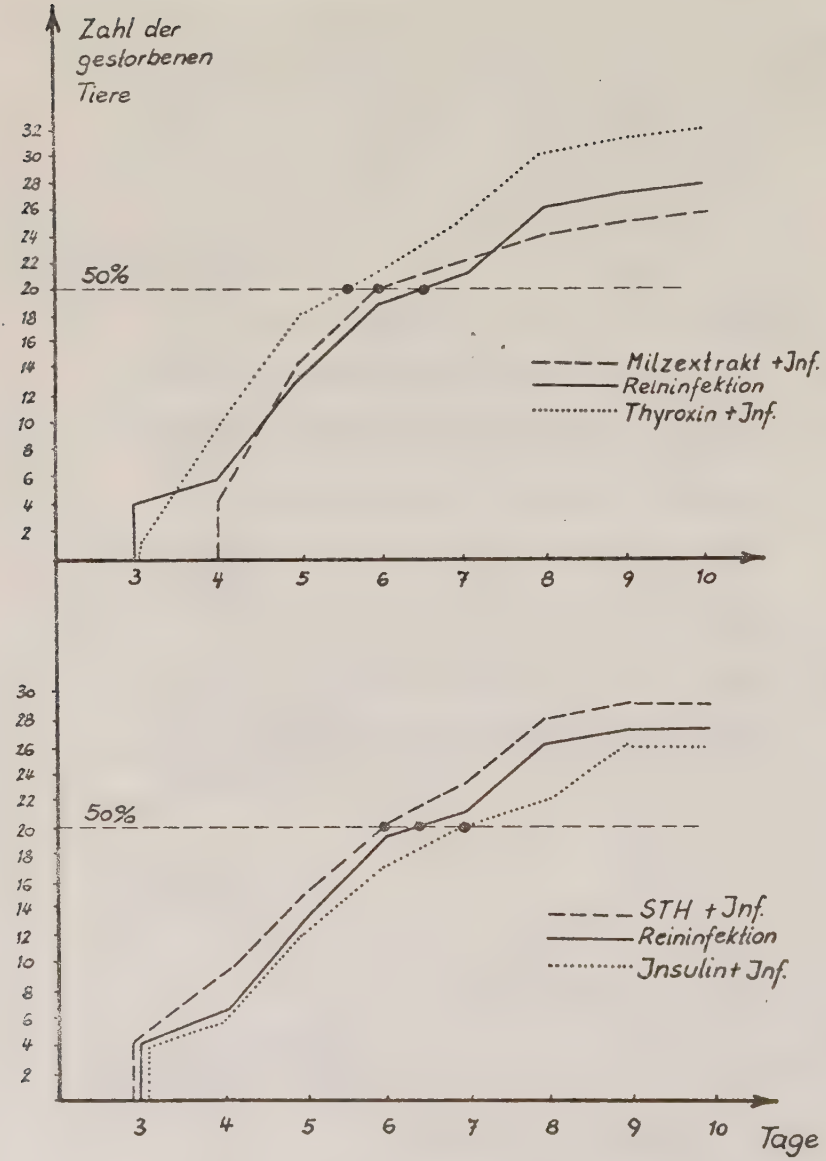
Die Linksverschiebung unterschied sich nicht wesentlich von der Vergleichs-Infektion, jedoch wurden am 9. und 10. Tag deutlich erhöhte Werte festgestellt. Auch die Kontrolle zeigte während des ganzen Versuchs eine Beeinflussung in diesem Sinne.

Die Lymphozyten zeigten sich in der Kontrolle unbeeinflußt, augenscheinlich liegt jedoch angesichts der erhöhten Leukozytenwerte eine Lymphozytose vor. Dies deutet sich auch bei der Infektionsgruppe an, bei der die übliche Lymphopenie (vom 7. Tag an) unterdrückt wurde. Zu bemerken ist, daß dieses Ausbleiben der Lymphopenie mit dem Fehlen des 2. Sterbegipfels zusammenfällt. Die Monozyten erfuhren bei der Kontrolle und Infektion eine ständige Erhöhung.



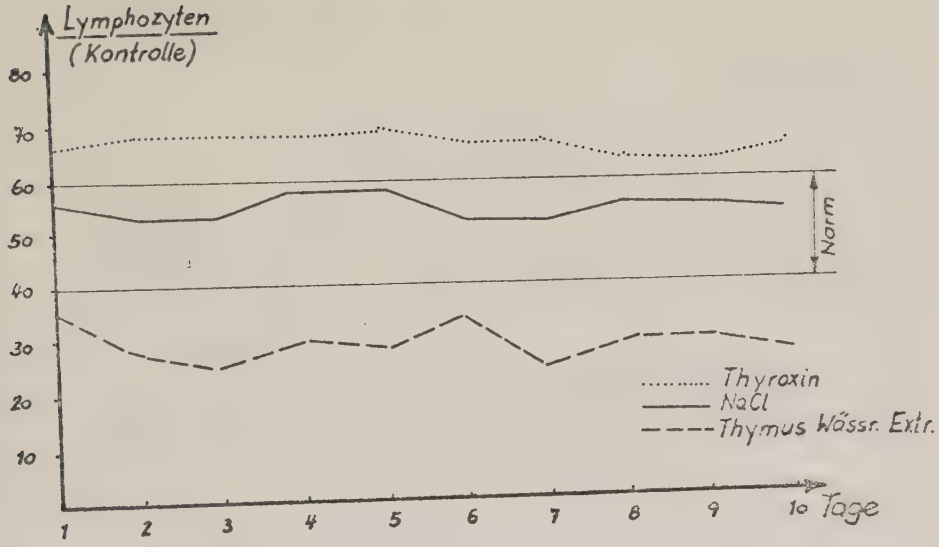
pro-Tage-Sterblichkeit

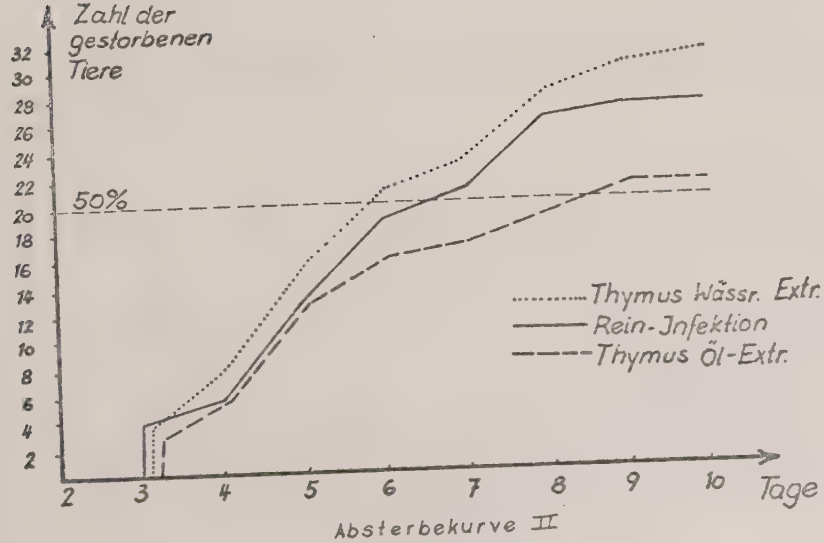
Abb. 1



Absterbekurve I

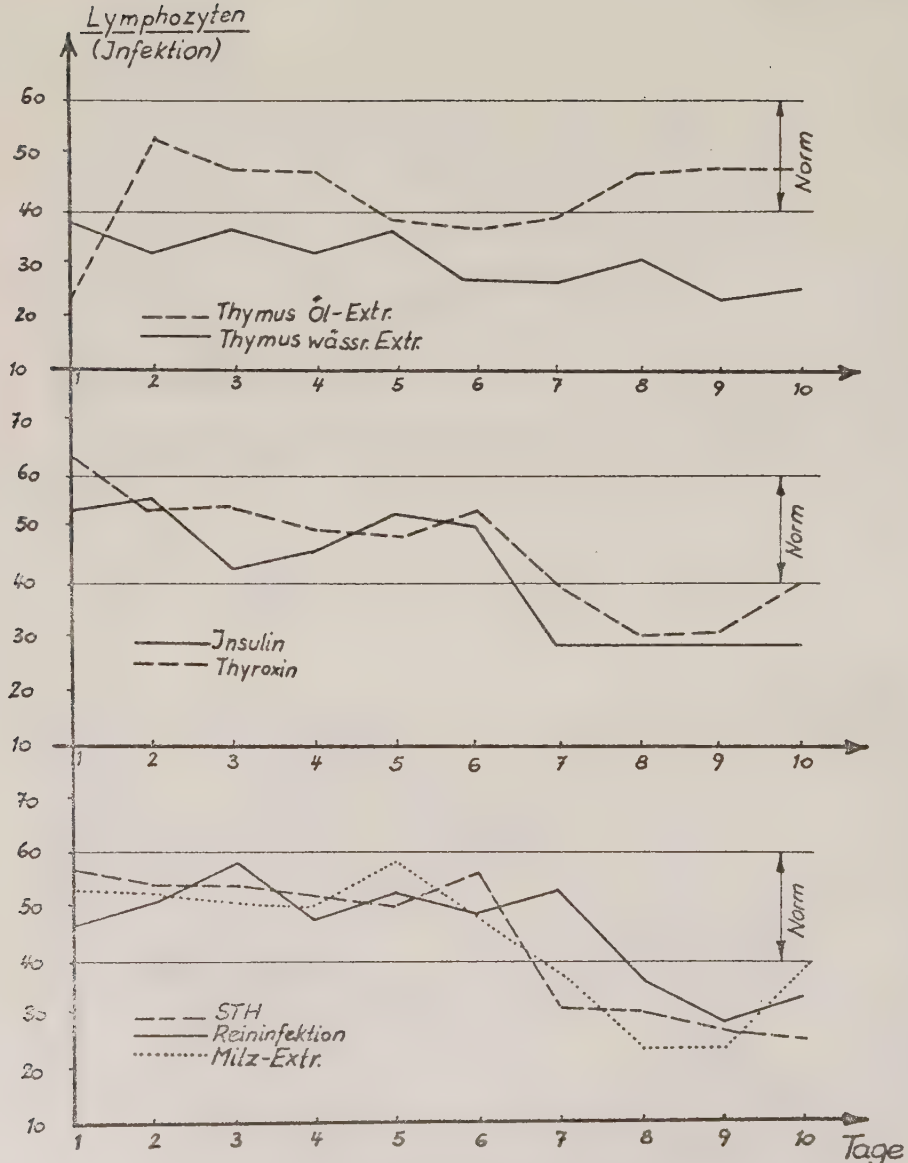
Abb. 2





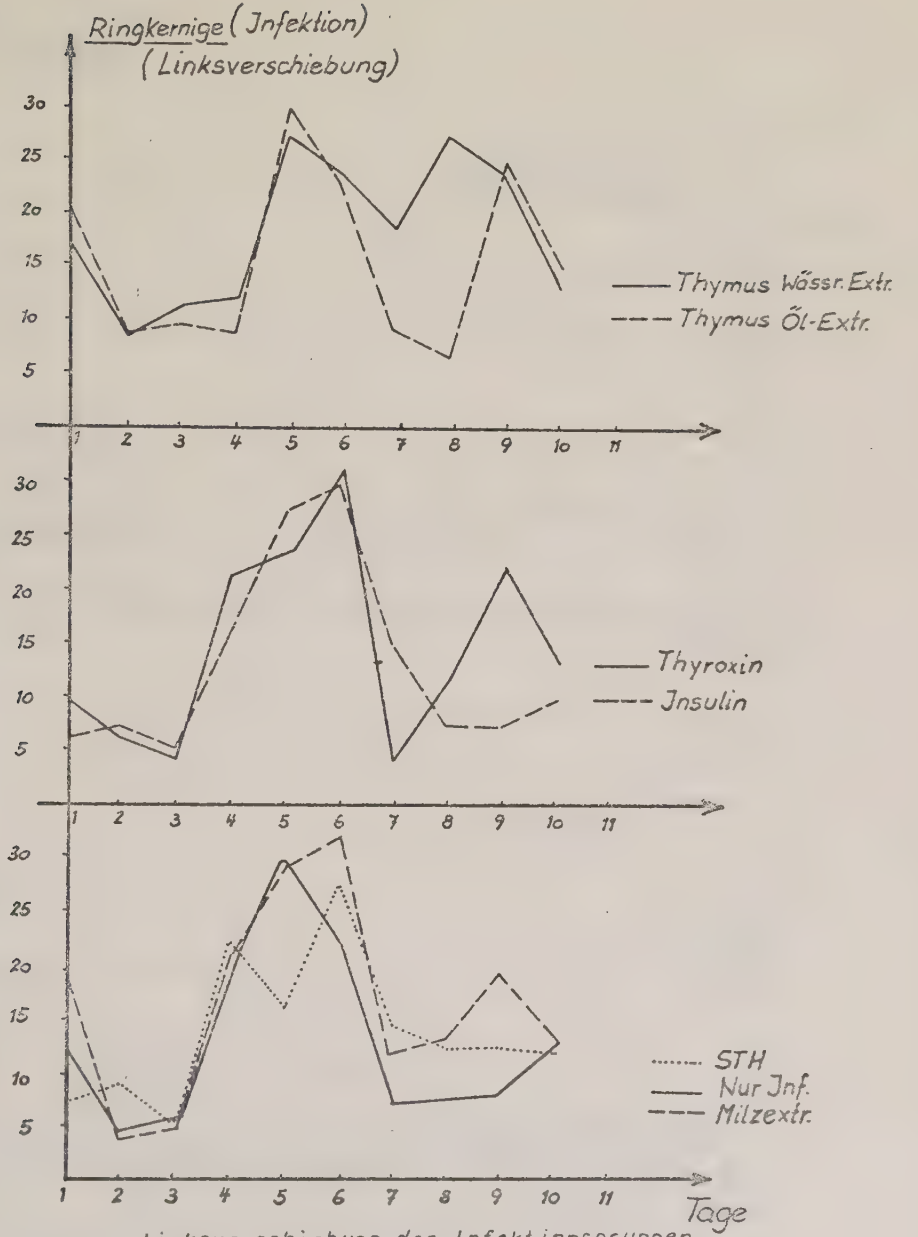
Absterbekurve II

Abb. 3



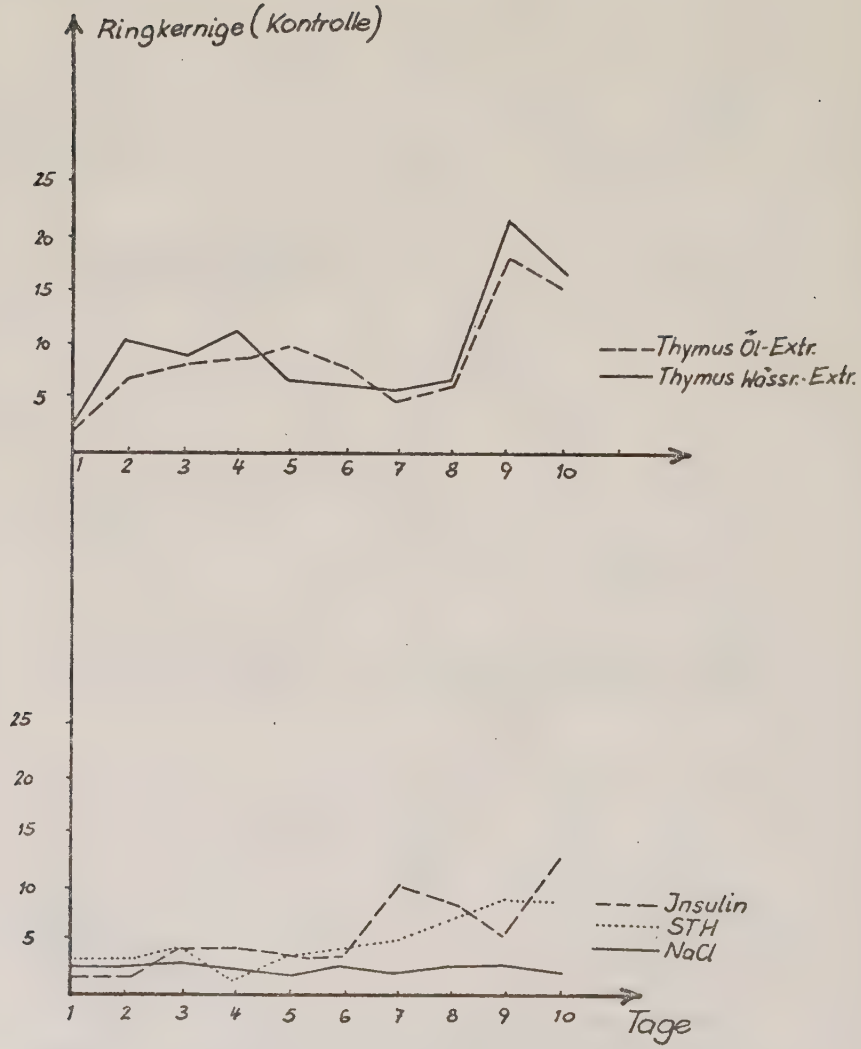
Lymphozyten der Infektionsgruppen

Abb. 4



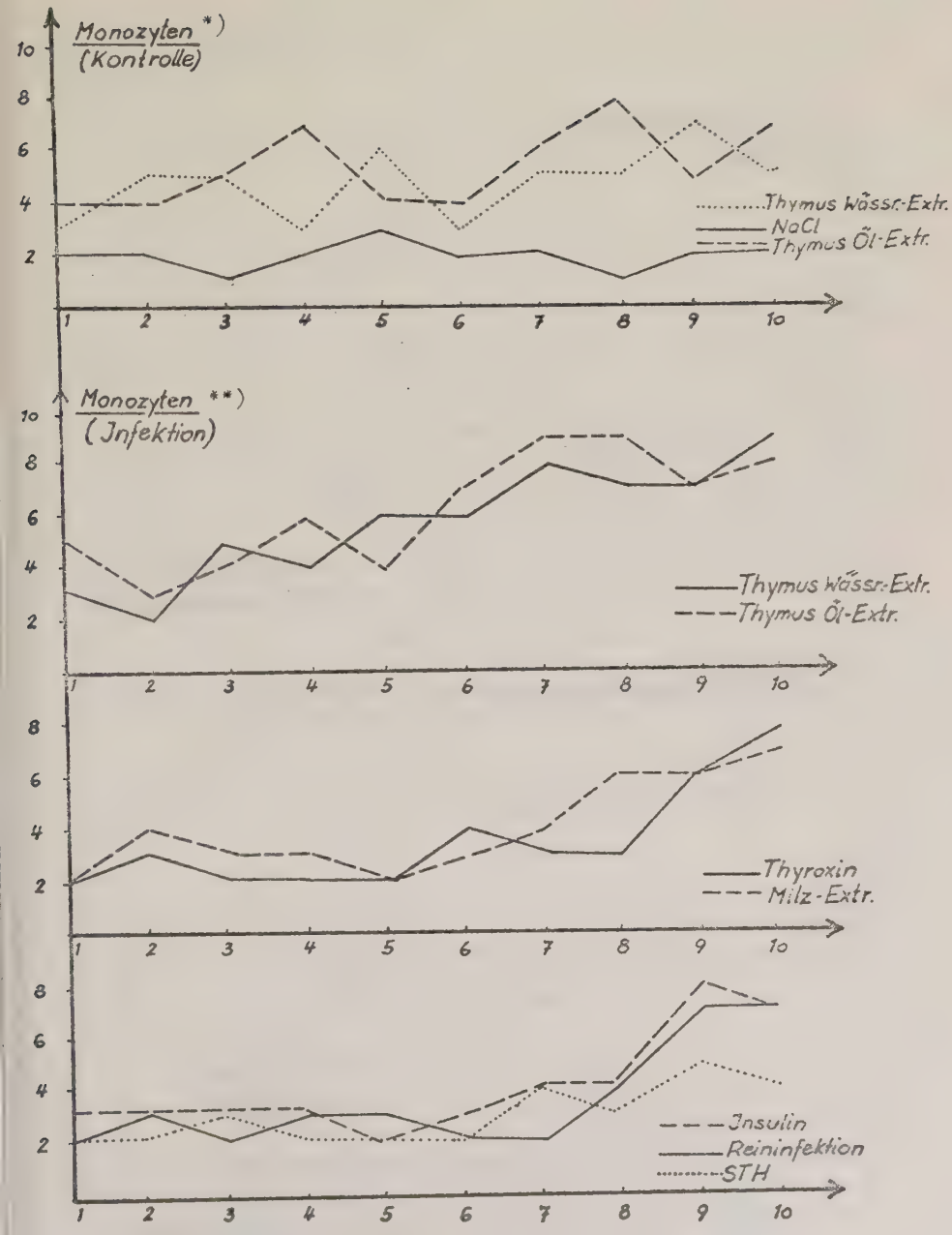
Linksverschiebung der Infektionsgruppen

Abb. 5



Linksverschiebung (Kontrolle)

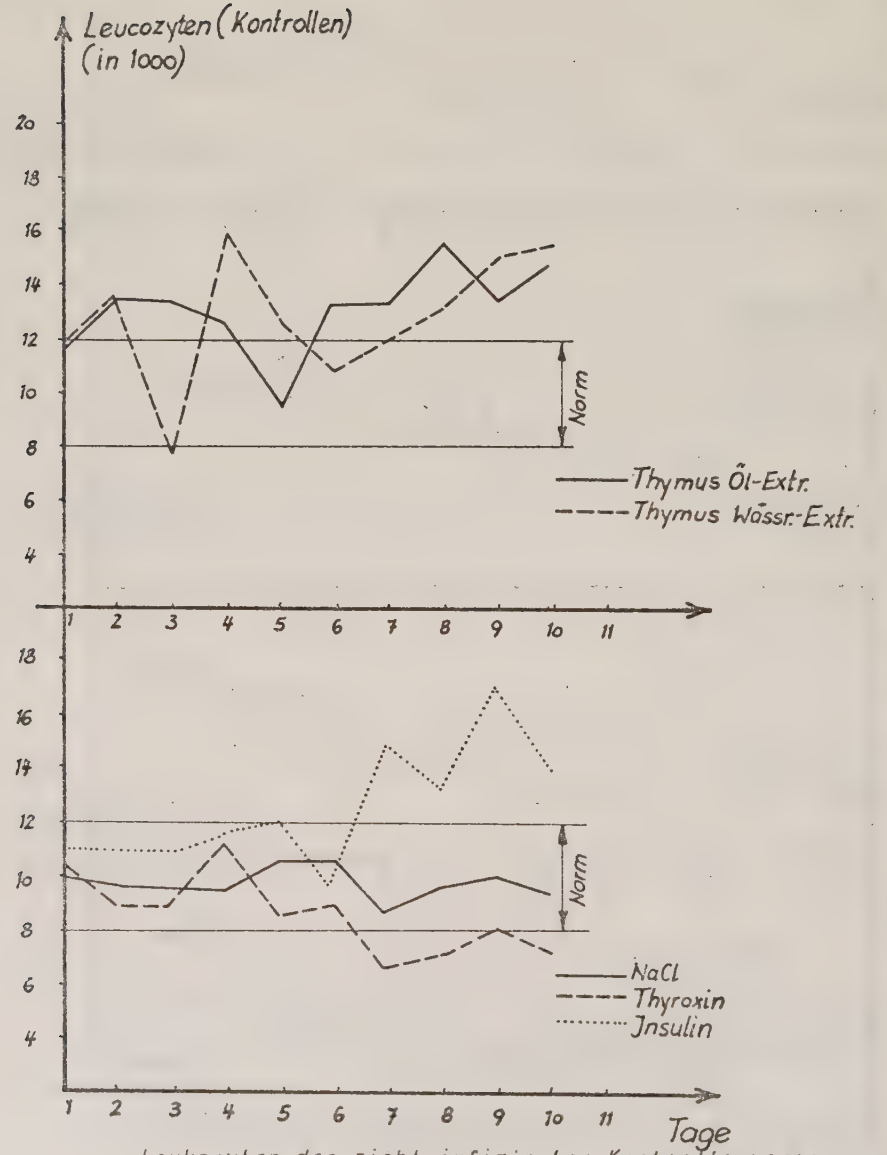
Abb. 6



*) Monozyten der Kontrolle

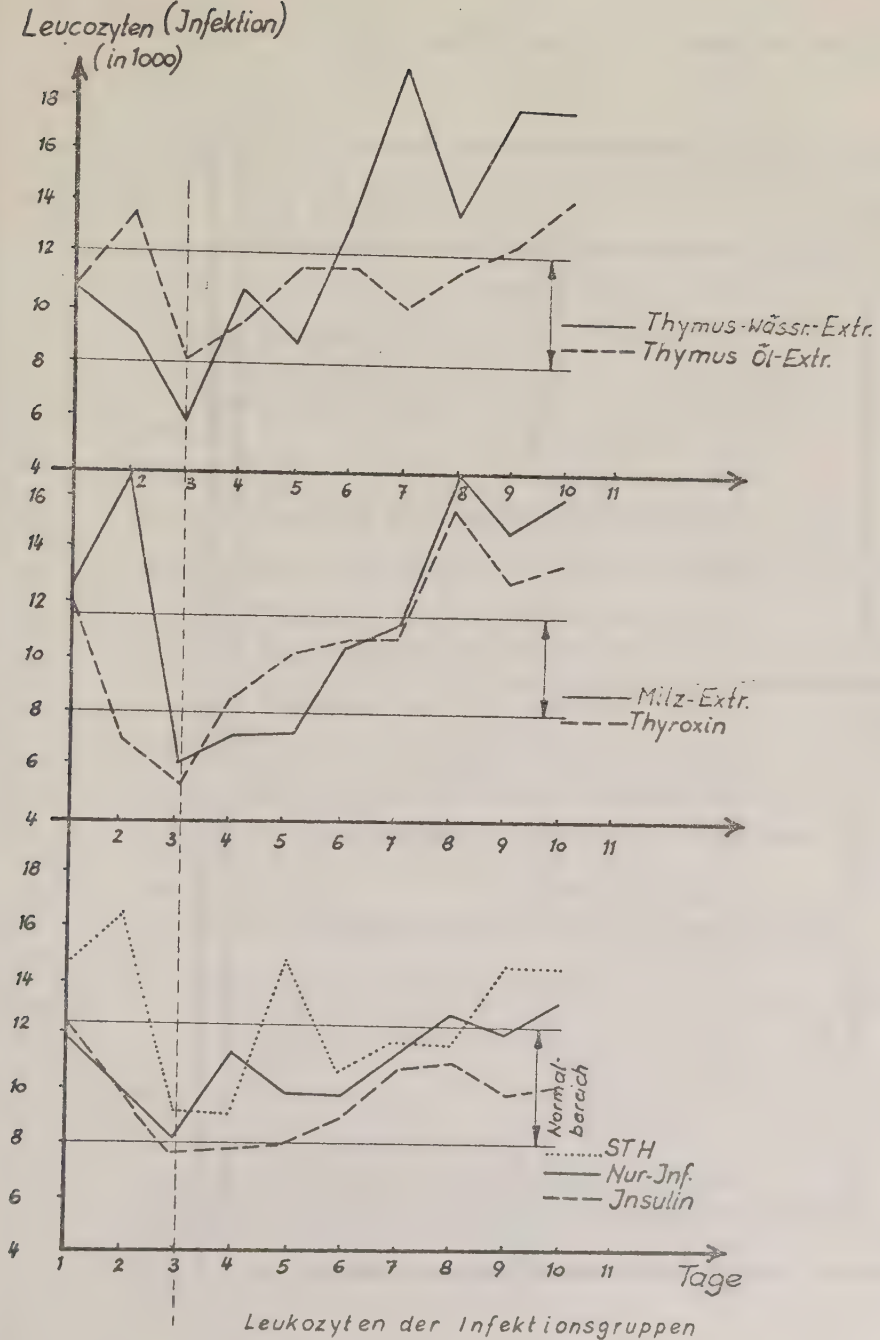
**) Monozyten der Infektionsgruppen

Abb. 7



Leukozyten der nicht infizierten Kontrollgruppen
(STH und Milz verhielten sich wie die NaCl-Gruppe)

Abb. 8



Leukozyten der Infektionsgruppen

Abb. 9

Gewichtstabelle (1. und 6. Tag) in g

	Tage / Injektion	1 ♂	6 ♂	Δ	1. ♀	6 ♀	Δ
Infektion	Nur-Infektion	31	28	-3	24	23	-1
	STH "	33	28	-5	24,5	23	-1,5
	Insulin "	32,5	31,5	-1	24	22,5	-1,5
	Thyroxin "	31,5	27	-4,5	26	22	-4
	Milz "	31,5	29	-2,5	24,5	22,5	-2
	Thym H2O Extrakt	34,5	32	-2,5	23,5	22	-1,5
	Thym. Öl Extrakt	34,5	34	-0,5	23,5	22	-1,5
Kontrolle	NaCl	33	36	+3	23	24	+1
	STH	31	35	+4	28	30	+2
	Insulin	34	38	+4	25	28	+3
	Thyroxin	33	33	±0	27	25	-2
	Milz	34	39	+5	27	30	+3
	Thymus H2O Extrakt	31	34	+3	25	28	+3
	Thymus Öl Extrakt	32	36	+4	28	30	+2

Abb. 10

IV. Diskussion

1. S T H

Seit den Anfängen der zwanziger Jahre, in die die Entdeckung der wachstumsfördernden Wirkung von Hypophysenextrakten fiel (15), mußten noch zwanzig Jahre vergehen, ehe eine Isolierung des STH durch L I und E V A N S 1944 möglich war (29). Seither ist die Vielseitigkeit dieses Hormons durch unzählige Arbeiten analysiert worden. Als Anabolikum sind eine N-Retension, der Abfall der Aminosäuren im Serum, die Vermehrung der Körpereiweiße und eine Förderung der Nucleinsäurestoffwechsel Ursachen der Gewichtszunahme im Verlauf seiner Applikation (1,23). In diesem Sinne wirkt auch die Wasser-Retension, die für dieses Hormon typisch ist (6). Die starke Gewichtszunahme in der Kontrollgruppe innerhalb von sechs Tagen ist so zu erklären.

Die hohe Artspezifität des Hormons (26,30,52) scheint auf Ratte und Maus weniger zuzutreffen, da beide auf körperfremde Präparate gut ansprechen. Insofern können Deutungen für die Wirkungslosigkeit des Präparates in diesem Sinne nicht geltend gemacht werden. Auch Unter-

dosierungen können keine Rolle gespielt haben, da sogar die doppelte Dosis der für die Ratte üblichen Menge von 0,1 IE genommen wurde. Die diabetogene Wirkung des STH trifft für Ratten, Mäuse und Meerschweinchen nur im Falle der partiellen Reduktion des Pankreasgewebes zu (4), so daß Befürchtungen für eine den Infektionsablauf beeinflussenden Diabetes unbegründet waren. Hier deutet sich die nahe Beziehung zu Insulin an, das zwar im Kohlehydratstoffwechsel zu STH antagonistisch wirkt, jedoch auf dem Gebiete des Eiweißhaushaltes dessen Wirksamkeit sehr stark potenziert oder sogar erst möglich macht (51).

Die Leukozytose während der Infektion scheint weniger Ausdruck einer Granulozytoseausschwemmung, sondern eher Ausdruck der durch STH provozierten Lymphozytose zu sein. Nach F E L D M A N N bewirkt STH-Applikation eine Milz-, Thymus- und Lymphknotenhyperplasie. S C H E L I N und C A V A L L E R O stellten dazu noch erhöhte Plasmazellwerte fest, und S H R E W S B U R Y e.a. erwähnte neben einer vermehrten Lymphozytenausschwemmung auch eine Erhöhung des totalen Lympheiweißes im ductus thoracicus (10,16,38,40).

Diese Vermehrung des gesamten lymphatischen Gewebes mit Erhöhung der peripheren Lymphozytenzahl läßt den Gedanken einer erhöhten Abwehrbereitschaft des Organismus im Sinne einer gesteigerten Antikörperbildung aufkommen. In der Tat wurde dies von M O U Q U I N e.a. 1958 (33) bestätigt, der erhöhte Gamma-Globuline bei STH-Applikation vorfand.
V E R G E (49) fand gleichfalls beim jungen Kaninchen eine Antikörperstimulation, die jedoch oberhalb einer Gewichtsgrenze bzw. ober- und unterhalb einer Dosis von 10 IE nicht mehr auftraten. Er erklärte diese Globulinsteigerung jedoch mit einer unspezifischen Wirkung des STH als Anabolikum auf den Gesamteiweißhaushalt, wobei im Rahmen einer Hyperproteinämie automatisch auch die Gamma-Globuline eine Vermehrung erfahren sollten.
Eine direkte Wirkung des STH auf das Knochenmark und somit auf die Blutbildung bzw.-reifung wird in mehreren Arbeiten erwähnt. So wurden eine Anisozytose und Basophilie des roten und eine Linksverschiebung im weißen Blutbild gesehen (13), wie sie auch in den vorliegenden Versuchen bei Kontrolle und Infektionsgruppe zu bemerken war.
S A C C H E T T I (37) sah eine Beeinflussung im Sinne einer Proliferation der basophilen und polychromatophilen Erythro-

blasten, konnte jedoch keine Beeinflussung der Granuloblasten erkennen (s.auch 18). F I S H E R (17) beschrieb eine Erhöhung der Erythrozytenzahl im Knochenmark, andererseits wurde eine Wirkung auf Erythrozytenzahl, Haemoglobin und Haematokrit von C R A F T S (12) geleugnet. Die Wirkungslosigkeit von STH auf das RES wurde in einigen Arbeiten nachgewiesen (34,47), was sich auch in der vorliegenden Arbeit an Hand der normalen Monozytenzahl bestätigte.

Die prophlogistische Wirkung des STH war schon früh erkannt worden, und besonders S E L Y E hatte schon 1944 und 1945 im Verlauf der Applikation von rohen HVL-Extrakten entzündliche Veränderungen an Myocard, an Arterien und Gelenken beobachten können, die, wie später erkannt wurde, der Wirkung des Somatotropins zu verdanken waren (41,44). So wies S E L Y E mittels seiner "Pneumoderme" nach, daß STH im allgemeinen Entzündungsgeschehen den Verlauf stark beschleunigt (19,43,44,45) (ebenso 7,9).

Wesentliche Ursachen dieser Wirkung sah er in einer vermehrten Permeabilität der Kapillaren des Entzündungsgebiets, was die Auswanderung phagozytierender Zellen aus dem Gefäßsystem und eine verbesserte Reizwirkung

auf Blut und Knochenmark ermöglicht. Die Leukozytose der Infektionsgruppe ist so zu erklären und mußte deshalb wegen der ausbleibenden infektbedingten Zellzerstörung in der STH-Kontrollgruppe fehlen. Die Leukozytose-Wirkung des STH wäre somit eine indirekte wegen der verbesserten Diffusionsmöglichkeiten der Leukotaxine aus dem Entzündungsgebiet.

Weitere Einflüsse bestanden in der Zunahme der entzündlichen Ödembildung und einer Aktivierung der Mesenchymalsysteme in Form von bindegewebiger Proliferation und Granulombildung im Anschluß an die akute Phase. Unerwünschte Nebenerscheinungen prophlogistischer Natur sah man in arthritischen, nephrosklerotischen und myocarditischen Bildern (14,41,42,44). Diese prophlogistischen Eigenschaften blieben allerdings nicht unwidersprochen: C A U W E N B E R G E (9) konnte mit Ausnahme arthritischer Erscheinungsformen in seinen Versuchen keine der von S E L Y E gesehenen Entzündungseffekte nachvollziehen.

Angesichts der augenscheinlich entzündungsfördernden Effekte des Hormons wurden zahlreiche Versuche im Sinne einer Therapierung von Infektionserkrankungen durchgeführt.(s. auch 46).

Dabei schien wegen der granulomfördernden Eigenschaft von STH gerade die Tuberkulose ein lohnendes Objekt von Untersuchungen. So stellte L E M O N D E (28) bei Maus und Ratte, die durch Cortison infektionsempfänglich gemacht wurden, starke Schutzeffekte fest. Auch klinische Untersuchungen sprachen für eine Verbesserung des Allgemeinzustandes bei chronischer TB. L U R I E versuchte 1954 die herabgesetzte Empfänglichkeit für TB bei Kindern von 3-14 Jahren auf den erhöhten STH-Serumspiegel zurückzuführen (31).

Allerdings zeigte sich in anderen Versuchen, daß STH weder auf Ausbruch noch auf Entwicklung einer TB Einfluß zu nehmen in der Lage ist, wie Y O U M A N S in Versuchen mit Mäusen nachwies (53). Auch W A S Z - H O C K E R T konnte keinen Schutzeffekt auf die TB-Infektion feststellen (50), wohl aber eine Wachstumsförderung des Organismus und eine Gewichtszunahme. Dies und eine damit verbundene Vitalitätszunahme scheinen die einzigen positiven Ergebnisse der STH-Therapie zu sein, wie C A R T E N S E N (8) festgestellt hat. Denn außer dieser Verhinderung der katabolen Infektsituation wurden weder Einfluß auf die Gamma-Globulin-

fraktion noch auf Blutbildveränderung und Verbesserung der Anämie festgestellt. Lediglich eine vorübergehende angedeutete Leukozytose und eine sporadische Eosinophilie wurden beobachtet. Auch das qualitative histologische Bild erfuhr nach K R A C H T (27) keine Veränderung. Der Autor unterscheidet in seinen Versuchen mit Meerschweinchen zwischen Effekten auf akute und chronische Verlaufsformen. Während die Absterbequote der ersten völlig unbeeinflußt bleibt, scheinen bei der chronischen Form geringe Besserungen von Sterbeziffern und Gewichtsverlusten vorzuliegen, ohne daß allerdings histologische Einflüsse feststellbar wären.

Ebenso vielgestaltig sind die Ergebnisse anderer Infektionsversuche. So wurde bei Candidainfektionen zwischen schwachen und starken Infekten unterschieden, die verschiedene Ergebnisse aufwiesen. Bei schwacher Infizierung wurde bei den Männchen der Infekt gefördert, bei den Weibchen gebremst, während bei starker Impfung umgekehrte Ergebnisse zustande kamen (39). Eine Staphylokokkensepticämie beim Kaninchen wurde in den Arbeiten von H E R B E U V A L (20) durch allgemeine Resistenzerhöhung und Gewichtszunahme positiv beeinflußt. Allerdings zeigte sich dort kein

Effekt in Bezug auf viscerale Läsionen mit Ausnahme der Knochenveränderungen, die aber ausschließlich bei männlichen Tieren zu bemerken waren.

Bei der Salmonelleninfektion der weißen Maus, wie sie 1955 von J U D E (23) durchgeführt wurde, zeigte STH die üblichen Bindegewebsproliferationen, und zwar sowohl direkte Einflüsse auf die Grundsubstanz als auch auf Diffusionsfaktoren, wie z.B. auf die Aktivität der Hyaluronidase. Es wurde dabei eine Schutzwirkung durch STH festgestellt, die proportional der Dosierung lag. Zu bemerken ist allerdings, daß dieser Versuch mit lediglich 6 Tieren und nur über 4 Tage hinweg durchgeführt wurde.

Im Verlauf des Versuchs zeigte sich, daß das Hormon bei Intoxikation mit reinem Typhusendotoxin versagte. Erklärt wurde hier der STH-Mechanismus in doppelter Weise: durch eine Bakteriolyse vermittels der durch Somatotropin vermehrten Antikörper und dann durch eine erhöhte Phagozytose, die allerdings nur mäßig ausfiel.

Diesen positiven Ergebnissen stehen eine Reihe von negativen gegenüber. So stellte K A S S bei Pneumokokken-infizierten Mäusen eine Resistenzverminderung fest (24), was später bestätigt werden konnte, als sowohl bei

Pneumokokken- als auch bei Influenzavirusinfektionen keine Resistenzerhöhung und keine verlängerte Überlebenszeit selbst bei hohen Dosierungen gefunden werden konnte (25). STH soll zwar die Sulfonamidwirkung bei Pneumokokkeninfekten potenzieren, ist aber selbst ohne jeden Effekt auf die Absterbequote (32).

Trypanosomeninfekte werden nach STH-Applikation mit einer Resistenzverminderung beantwortet (48). In einer späteren Arbeit von H E R B E U V A L (21) konnte bei der Staphylokokkeninfektion des Kaninchens bei hoch virulenten Keimen keine Verlängerung der Überlebenszeit festgestellt werden, jedoch zeigte sich bei abgeschwächten Keimen eine Resistenzerhöhung.

Die Häufung negativer Ergebnisse bei STH-Therapie scheint darauf hinzudeuten, daß STH zwar prophlogistische Eigenschaften im Verlaufe kleiner, auf lokale Herde begrenzte Bezirke zu entfalten in der Lage ist, daß es angesichts akuter septischer Infekte jedoch versagt und bei chronischen Erkrankungen (TB) lediglich im Sinne eines erhöhten Vitalitätsbefindens und erhöhter Widerstandskraft wirkt, ohne den Krankheitsablauf selbst beherrschen zu können. Gerade die Tatsache, daß leichtere Infekte mit einer Resistenzerhöhung beantwortet werden, schwere dagegen

unbeeinflußt bleiben (s.o.) deutet darauf hin, daß hier quantitative Probleme entscheidend sind, während an der prophlogistischen Eigenschaft von STH schlechthin wohl nicht zu zweifeln ist. Das Problem der Möglichkeiten therapeutischen Einsatzes von STH scheint darum nur sinnvoll in Bezug auf andere gewiß wertvollere Eigenschaften, wie z.B. zur Therapie hypophysären Zwergwuchses (5, 35), zur Heilung kleinerer lokalisierter Entzündungsgeschehen, wie z.B. Dekubitalgeschwüre (36), bei Verbrennungen, wo es Granulation und Wundheilung finden soll (22) oder im Rahmen chirurgischer Wund- bzw. Frakturheilung (11).

Angesichts der Nebenwirkungen, der Wirkungslosigkeit bei stärkeren Infekten und in Anbetracht der hohen Kosten des Hormons scheint im Zeitalter der Antibiotika und anderer wertvoller Chemotherapeutika die Frage nach dem Zweck des therapeutischen Eingriffs mit STH im Infektablauf überholt.

2. Insulin

Ebenso wie STH spielt Insulin im Eiweißstoffwechsel eine entscheidende Rolle. In enger Zusammenarbeit mit dem Wachstumshormon wirkt es als Anabolikum gleichartig mit diesem, was in einer gesteigerten Verwertung der Aminosäuren, einer verbesserten Proteinsynthese und einer Reduktion des Eiweißabbaus zum Ausdruck kommt (17,20). Die negative N-Bilanz des Diabetikers ist somit Zeichen eines normalerweise durch Insulin verhinderten Katabolismus (19). Die überdurchschnittlichen Gewichtswerte bzw. die weitgehende Hemmung des Infektionskatabolismus in meinen Gruppen sind durch diesen Wirkmechanismus des Hormons zu erklären.

Die Beeinflussung der Blutwerte durch Insulin, die in einer initialen Leukopenie über 30-40 Minuten und einer anschließenden neutrophilen Leukozytose bei lymphopenischen Tendenzen bestehen sollen (6), scheinen unspezifischer Natur zu sein und über eine Hypoglycämie zu wirken, da sie auch bei anderen Testen z.B. durch Adrenalininjektionen nachzuahmen ist (6). Die Leukozytose der Kontrollgruppe zeigte sich erst nach dem 6. Tag, in der In-

fektionsgruppe jedoch wurden zu keinem Zeitpunkt hohe Leukozytenwerte gesehen, selbst nicht zum Zeitpunkt der üblichen maximalen Werte der restlichen Gruppen vom 8. bis 10. Tag. Ähnliche Ergebnisse wurden von F U K U D A gefunden (11), der nach Typhusimpfung den Leukozytenanstieg durch Insulin unterdrückt sah. Er erkannte in dieser Wirkung eine stabilisierende Eigenschaft des Insulins im gegen die Vakzination gerichteten Reaktionssystem. Er konnte jedoch keine Beeinflussung des Fiebers und der initialen leukopenischen Phase feststellen. Letzteres zeigte sich auch in meinen Versuchen.

Eine direkte Beeinflussung lokaler Entzündungsherde durch Insulin, wie sie z.B. von A D A M K I E W I C Z gesehen wurde (1), scheint mehr ein unspezifischer Effekt als eine der niederen Polypeptide zu sein, deren entzündungsprovozierender Charakter bereits von M E N K I N beschrieben wurde (23).

Die Tatsache, daß ein durch eine Infektionsbelastung belasteter, eingestellter Diabetes entgleisen kann bzw. ein Diabetes im Verlaufe einer Infektion provoziert werden kann, spricht jedoch eindeutig dafür, daß dem Insulin bei solchen Erkrankungen eine maßgebliche Rolle zukommt. Die Tatsache des erhöhten Insulinbe-

darfs während eines Infektes kann gerade am eingestellten Diabetiker am besten studiert werden, weil dieser iatrogen mit der für ihn gerade ausreichenden Insulindosis versorgt wird und jeder Mangelzustand nicht mit dem Sekretionsspielraum beantwortet werden kann, wie es beim normalen Menschen der Fall ist, so daß Änderungen des Insulinspiegels sich drastischer manifestieren können.

Insofern ist die Kenntnis des Infekts beim Diabetes für die allgemeine Bedeutung des Insulins im Infektgeschehen notwendig.

Die Ursachen dieses erhöhten Insulinbedarfs im Infektgeschehen wurden verschiedenartig zu interpretieren versucht: in einer verminderten Produktion endogenen Insulins, die zwar nicht bewiesen, jedoch anhand der Glucosurie für wahrscheinlich gehalten wurde. So sah man sie besonders im Verlaufe von Pneumonie, Influenza, Encephalitis, Tuberkulose, Meningitis und Masern (15,16,18). Histologisch nachweisbare Schäden der Langerhans'schen Inseln sprachen für diese Erklärung (30). Von anderen Autoren wurden eine durch den Infektionsstress erhöhte Produktion hormoneller Antagonisten für möglich gehalten. So schienen Sekretionserhöhungen des Hypophysenvorderlappens, des Nebennierenmarks und der Schilddrüse eine solche Reaktion

theoretisch zu ermöglichen. Andererseits wurde eine Zerstörung oder chemische Inaktivierung des Insulins diskutiert, wobei möglicherweise durch Leukozyten produzierte Trypsine und Toxine, Eiter oder Bakterien selbst eine Rolle spielen.

In-vitro-Versuche konnten diese Theorien untermauern, in vivo wurden ähnliche Ergebnisse noch nicht erzielt (30). R A B I N O W I T C H (25) hielt sogar ein Insulin-zerstörendes Enzym während eines Infektes für wahrscheinlich. Mangelhafte Glycogenspeicherung wurde ebenfalls für den erhöhten Insulinbedarf verantwortlich gemacht. So fand F E T Z E R (10), daß sich im Verlauf einer Staphylokokkeninfektion bei Kaninchen der Glycogengehalt der Leber signifikant vermindert. Dextrosebehandlung verbesserte die Resistenz der Tiere erheblich. In anderen Arbeiten wurde eine erniedrigte Aktivität der Blutelemente im Verlauf des diabetischen Infekts zur Erklärung der Resistenzverminderung herangezogen. So wurden erniedrigte Komplementaktivitäten (2), subnormale Phagozytosefähigkeiten der Leukozyten (4,30) und unterdurchschnittliche bakteriostatische und bakterizide Wirkungen des diabetischen Bluts festgestellt (27). Man sah ebenfalls Aktivitätsverminderungen von Gewebszellen (30), erniedrigtes Gewebsreaktions-

vermögen gegenüber Antikörperstimuli und allgemein erniedrigten Zellernährungszustände.

In früheren Arbeiten wurde der hohe Zuckergehalt des diabetischen Bluts als günstiger Nährboden für Bakterienwachstum und besonders für Staphylokokken angesehen, was jedoch nicht bestätigt werden konnte (5,12). Jedoch wurde von H I R S C H - K A U F F M A N N und H E I M A N N gezeigt (13), daß Blutplatten mit Blut komatöser Diabetiker besseres Gedeihen bei Streptokokken, Pneumokokken und Influenzabazillen zeigte, was bei Blutplatten normalen hyperglycämischen Bluts nicht der Fall war.

Auch die erhöhten Wasser- und Zuckerverluste im Urin wurden für die Infektgefährdung des Diabetikers verantwortlich gemacht (24). Eine verminderte Agglutininbildung gegen Typhuserreger wurde von M O E N (31) festgestellt, was von R I C H A R D S O N bestätigt wurde (26, 27). Andererseits berichteten W A L E u. M A D D E R S (29) von normaler Antitoxinbildung gegen Staphylokokkentoxin beim Diabetiker. Änderungen des Gehalts an Zucker, Cholesterin, Proteinen und Albuminen im Blut schienen die Dissemination von Bakterien nicht zu beeinflussen, während eine Azidose eine solche positiv beeinflusste (30).

Andere Versuche zeigten jedoch, daß Diabetikerblut dieselben phagozytotischen, bakteriostatischen und bakteriziden Eigenschaften gegenüber Streptokokken zu besitzen schien wie das Blut Gesunder (21). Auch wurden keine Komplementbeeinflussungen durch den Infekt beim Diabetiker gesehen (14).
Trotz dieser widersprüchlichen Einzelergebnisse ist ein erhöhter Insulinbedarf im Verlauf verschiedener Infekte nicht zu leugnen. Vor allem gilt dies für Staphylokokkeninfekte (Karbunkel!) und die Tuberkulose (4). Beziehungen zur Syphilis sind fraglich (22).

Die Koinzidenz der letzten mit dem Diabetes wurde statistisch einwandfrei als gehäuft nachgewiesen (4, 32). Insbesondere Erkrankungen mit starkem Fieber und Leukozytenanstieg erhöhen den Insulinbedarf signifikant (30). Beide Faktoren scheinen getrennt zu wirken, da gleiche Dosierung bei Infekten, die mit Fieber und Leukozytose Hand in Hand gingen, die Zeitspanne ausreichender Insulinaktivität verkürzte, gegenüber artifiziellen Fieberzuständen, die ohne Leukozytose einhergingen (31). Neuere Arbeiten konnten zeigen, daß Insulin Einflüsse auf die Gewebspermeabilität für Proteine besitzt, was einen verstärkten Antransport notwendiger Blutabwehrstoffe bedeuten würde (7). 1967 konnte im

Laufe einer Tularämie (28) festgestellt werden, daß zugleich mit der üblichen, während einer Infektion auftretenden Hyperglycämie (8) auch der Insulinspiegel des Bluts signifikant anstieg und zwar direkt der Fieberhöhe entsprechend. Allerdings wurde dem Fieber nicht die entscheidende Rolle dieser Reaktion zugesprochen (3,7,9). Es scheint also entweder eine periphere Hemmung des Insulins oder eine verminderte Insulinaufnahme im Gewebe oder beides, Grund für die erhöhte Insulinresistenz im Infektgeschehen zu sein (3,7,9).

Angesichts der notwendigen Erhöhung des Insulinspiegels im Infektionsverlauf ist die Frage nach der Möglichkeit einer Übertragung dieser Ergebnisse vom Diabetes auf den normalen, nichtdiabetischen Infekt noch nicht beantwortet. Wie oben erwähnt, ist der Diabetiker zu keinem Sekretionsspielraum mehr in der Lage, so daß Insulinmangelzustände sogleich drastische Stoffwechselveränderungen provozieren, die im Sinne eines circulus vitiosus auf den weiteren Verlauf eines Stressgeschehens nachteilig wirken können.

Ganz anders beim Nichtdiabetiker, der mit auftretendem Stress den Insulinmangel bis um gewisse Grade ausgleichen und so den deletären Stoffwechselentgleisungen des Diabetes entgegenwirken kann. Bei welchem Schweregrad eines

Infekts oder ob überhaupt eine Dekompensation dieses Sekretionsmechanismus beim nichtdiabetischen Infekt auftreten kann, ist nicht bekannt, ebenso wie die direkte Eingriffsmöglichkeit der Insulinapplikation beim insulingesättigten Nichtdiabetiker (dessen Stoffwechsel ausbalanziert ist) sehr fraglich ist. Man muß sich vielmehr die Frage stellen, ob eine Insulintherapie beim nichtdiabetischen Organismus durch die möglicherweise danach auftretende Hyperglycämie nicht eher eine Verschlechterung des Abwehrgeschehens infolge energetischer Mangelzustände darstellt. Inwieweit die im Zuge der anabolen Wirkung des Hormons auftretenden Gewichtszunahmen diese möglichen hypoglycämischen Bilder im Sinne einer allgemeinen Resistenzerhöhung zu kompensieren in der Lage sind, sei dahingestellt. Die negativen Ergebnisse der hier geschilderten Versuche scheinen jedoch jede positive Wirkung des Insulins im Infektablauf auszuschließen. Vielmehr sprechen die hohen Gewichtszunahmen der Kontrollgruppen und der verminderte Infektkatabolismus bei gleichzeitiger Sterblichkeitsziffer, wie sie der der Vergleichsinfektion entsprach, dafür, daß die hypoglycämische Komponente des Insulins so stark war (0,01 IE pro Maus entsprechen einer Dosis von ca. 30 IE für einen 75-kg schweren Menschen), daß sie eine gesteigerte Resistenz infolge Gewichtszunahme nicht zuließ.

3. Thyroxin

Die im Rahmen einer Hyperthyreose bzw. einer experimentellen Thyroxinapplikation auftretenden Gewichtsverluste, wie sie bei den infizierten Tieren in hohem Maße festzustellen waren, finden ihre Ursache in der allgemeinen Stoffwechselsteigerung, die sowohl Fett- und Kohlehydrat- als auch schließlich, wenn diese Vorräte erschöpft sind, den Eiweiß-Metabolismus betreffen und somit einen Auszehrungsprozess des Gesamtorganismus einleiten. Eine hoch dosierte Thyroxinmenge, wie sie in meinen Versuchen verwendet wurde, weist zudem noch eine hemmende Wirkung auf das Wachstum auf, die durch Vitamin B12-Gaben aufgehoben werden können (1). Ein Stop der Gewichtsabnahme und die offensichtlich reduzierte Größe der Leber-Milztiere bestätigen diese Effekte. Die hyperthyreote Hyperproteinämie weist bei Erniedrigung der Gesamtproteine und Erhöhung der Globuline eine erhöhte Beta- und Gamma-Globulinfraktion auf (2). Die erniedrigten Albuminspiegel wären möglicherweise durch Leberschäden oder durch erhöhte Beanspruchung des RES zu erklären (2). Letzteres ist wohl für die erhöhten Gamma-Globuline verantwortlich. Ein direkter Einfluß des Thyroxins auf das RES im

Sinne einer spezifischen Stimulation konnte nicht beobachtet werden (23), wie auch aus den Monozytenwerten in beiden Gruppengeschehen gesehen werden konnte. Hingegen konnten Beeinflussungen von Blutbildung und -ausschüttung aus dem Mark mehrfach beobachtet werden. So wird bei Hyperthyreose eine Tendenz zur Leukopenie bei absoluter Neutrophilopenie und eine relative Lymphozytose gesehen (24). Z O N D E K (34) konnte nach einer initialen leukopenischen Phase relative neutrophile Leukozytosen und besonders jugendliche Formen nachweisen, wie sie in der Infektionsgruppe erst nach dem 8. Tag festgestellt werden konnte. Eine Linksverschiebung wurde auch von B I S T R Ö M gesehen (4). Eine direkte Beeinflussung des lymphatischen Gewebes durch Thyroxin (15, 24) läßt die auftretende Lymphozytose nicht nur als relative erscheinen. Jedoch wird die Erhöhung der Blutlymphozyten von E R N S T R Ö M (11) bestritten, der bei Gewichtszunahmen des lymphatischen Gewebes durch Thyroxin erhöhte Lymphodiapedese aus den Gefäßen annimmt.
In der Kontrollgruppe war jedoch während des gesamten Versuchs eine Lymphozytose bei leukopenischer Tendenz zu bemerken. Lediglich die Infektionsgruppe zeigte nach ausgeprägten leukopenischen Anfangsstadien starke leukozytische Erscheinungsbilder vom 8. Tag ab, die

mit einem 2. Gipfel der Linksverschiebungskurve koinzidierte.

Die thyreotoxische Eosinopenie weist auf Zusammenhänge mit dem NNR-System im Sinne einer Stimulation hin (27,33), jedoch werden infolge gleichzeitigen beschleunigten Abbaus der 17-OH-Corticoide keine erhöhten Blutwerte gemessen (27). Thrombozytopenien, Erythropoesestimulation bei Reticulozytenzunahme, Polychromasie und basophiler Tüpfelung und erhöhter Hb-Umsatz sind andere blutaktive Wirkungsbilder des Thyroxins (5, 9, 17, 21,24,26, 35).

Eine Einflußnahme des Hormons in das Entzündungs- und Infektgeschehen sind bei ungenügender Erforschung im Augenblick noch widersprüchlicher Natur. Schon 1924 konnte A S H E R (3) bei thyroidektomierten Kaninchen eine verminderte Phagozytoseleistung bei Leukozyten und Makrophagen erkennen. U N G A R (32), T A U B E N H A U S (29), T O N U T T I (31) und D E S A U L L E S (8), konnten eine eindeutige prophlogistische Wirkung des Hormons erkennen. Die bei einer kutanen Pyrexalinjektion (ein Lipopolysaccharid aus Salm. abortus equi) auftretende Entzündungserscheinung war in ihrer Dauer direkt von der Schilddrüsenfunktion abhängig, und zwar

zeigte sie sich bei Hyperthyreosen verkürzt, beim hypothyreoten Patienten dagegen verlangsamt (18). Die Deutung dieser Wirkungen wird einmal durch die im Rahmen der allgemeinen Stoffwechselsteigerung auftretenden Beschleunigung des Entzündungsvorgangs, und zwar in rascherer Beseitigung primärer und sekundärer inflammatorischer Substanzen, und dann in der erhöhten Hautdurchblutung gesehen, die eine zügigere Abfuhr der Entzündungssubstanzen gewährleistet.

T H I E B L O T dagegen sieht die im Rahmen des Entzündungsvorgangs auftretenden mesenchymalen Reaktionen der Granulombildung und der Proliferation des kollagenen Bindegewebes durch Thyroxin weitgehend aufgehoben (30). Auch M A N D L (17) sieht in der Verbesserung rheumatischer Erkrankungen durch Schilddrüsentransplantate antiphlogistische Eigenschaften des Thyroxin, was durch H O R S T (17) bestätigt wurde, der in der Hyperthyreosetherapie durch Thyreostatika das Auftreten rheumatischer Bilder feststellen konnte. Allgemeiner Stress,und somit auch der Infektionsstress provozieren erhöhte Thyroxinspiegel bei beschleunigtem Thyroxin- und Trijodthyroxinumbau. G R E G E R M A N N (14) beschrieb dies in seinen Untersuchungen in Verbindung mit pulmonalen Pneumokokkeninfekten, und auch H A U S M A N N (16)

deutete die Verschlechterung hypothyreotischer Bilder durch Infekte in diesem Sinne. Thyroxinmangelerscheinungen, wie sie von GARDNER, SCHICK und COHEN sowie von MAHAUX während einiger Infekte, insbesondere im Verlauf pneumonischer Prozesse, gesehen wurden (13, 22, 25), sprechen für die Notwendigkeit des Bedarfs von Thyroxin im infektiösen Krankheitsbild. Der hyperthyreote Tuberkulosepatient erfährt im Verlaufe seiner thyreostatischen Therapie bei einer Leukozytenerhöhung in Verbindung mit einer Verschiebung zugunsten der segmentkernigen Granulozyten eine Knochenmarkshemmung. Infolge der bei der Hyperthyreose gesehenen Depression immunologischer Reaktionen wird das Unterlassen thyreotischer Behandlungen bei der Tuberkulose empfohlen (12). Andere Ergebnisse wieder zeigen nachteilige Einflüsse des Thyroxins auf den Infektionsablauf. So beschreibt SMITH bei mit Thyreoidextrakten behandelten Mäusen eine beschleunigte Absterbequote bei koagulasepositiven Staphylokokkeninfektionen (28). Auch in Versuchen mit Tieren, die mit nicht virulenten Keimen beimpft wurden, kamen dann Todesfälle vor. Eine direkte Beeinflussung der Keime durch Thyroxin, wie sie sich in den Versuchen mit Salm. typhimurium nicht zeigte,

konnte jedoch in Bezug auf E. coli und Bacillus subtilis nachgewiesen werden (7). So wurde bei diesen in Anwesenheit von Trijodthyroxin und Thyroxin, letzteres allerdings in geringem Maße, eine unmittelbare Steigerung der bakteriellen Zellatmung beobachtet.

Die Widersprüchlichkeit dieser Einzelergebnisse zu deuten, ist im Augenblick noch nicht möglich. Die Eingriffsmöglichkeit anderer Systeme wie die des Nebennierenmarks und des individuell verschiedenen Vegetativums auf den Schilddrüsenkomplex und umgekehrt, weisen auf die Vielschichtigkeit der Probleme (19) hin. Auch die antagonistische Wechselbeziehung zum NNR-System und die Zusammenarbeit auf dem Entzündungsfeld (6, 18, 20, 27) mögen hierbei eine Rolle spielen. So erlischt bei Schilddrüsenablatio die antiphlogistische Wirkung der NNR-Produkte (10) und hypertrophiert die NNR bei Thyroxindauertherapie (2). Umgekehrt hat ein Hypercorticismus eine Depression des Trijodumsatzes zur Folge (2).

Gewiß sind auch Dosierungsprobleme und die Dauer der Thyroxinapplikation zu berücksichtigen, so daß auch die unerwünschten nachteiligen Nebenwirkungen auf den Kreislauf wie verminderte Herzleistung, kardiale Überbelastung,

Arrhythmierisiko und Erniedrigung des peripheren Widerstands den Infektionsablauf derart negativ belastet haben können, daß andere positive Momente der Thyroxinapplikation nicht oder nur ungenügend zum Tragen kamen.

4. M i l z e x t r a k t e

Der in einigen Versuchen (7,14) beobachtete geringere postinfektiöse Gewichtsverlust bei Milzextraktapplikation konnte in der vorliegenden Arbeit nicht oder nur im Falle der männlichen Tiere im geringen Maße beobachtet werden. Die Autoren berufen sich dabei auf das Ausbleiben vermehrter kataboler Kortikoidausschüttung der Nebennierenrinde im Sinne einer Normalisierung, was jedoch in den vorliegenden Versuchen nicht wahrscheinlich schien (s.u.). Jedoch zeigten sich bei der nicht-infizierten Kontrollgruppe überdurchschnittliche Gewichtszunahmen, die auf anabole Einflußnahmen bei der Extraktapplikation schließen lassen. So beschreibt R I G L E R einen Wachstumsfaktor der Milz und stellt F R U H M A N N bei entmilzten Kaninchen einen Wachstumsrückstand fest (6 , 28). Bekannt sind aber auch der Schilddrüse entgegengesetzte Wirkungsmechanismen des Milzextrakts, wie sie von N I T S C H K E erwähnt werden (24). So beschreibt er in seinen Arbeiten eine Grundumsatzsenkung durch die sogenannte P-Substanz, die in größeren Mengen appliziert, ihre Wirkung im Abfall der Körpertemperatur, in Atemfrequenzverminderung,

Herzverlangsamung und Schilddrüsenunterfunktion äußert. Letztgenannte Eigenschaften scheinen jedoch unspezifischer Natur zu sein, da diese Effekte auch bei Lymphknoten- und Thymusextrakten nachzuweisen waren. Man sollte bei der Beurteilung der Gewichtszunahmen der Kontrollgruppe diese Ergebnisse nicht außeracht lassen. Wahrscheinlicher sind jedoch echte anabole Mechanismen, wie sie auch von I M B R I A N O festgestellt wurden, der ein im RES und den venösen Sinus gebildetes saures Lipoid mit anaboler Wirkung fand (10). Allerdings wurde von ihm auch ein antagonistischer Stoff kataboler Wirkungsweise, ein Glycoproteid aus den histioreticulären Zellen der roten Pulpa isoliert.

Die Einflußnahme der Milzextrakte auf Blutbildung bzw. -reifung sind sehr unterschiedlich beschrieben worden, denn neben dem Begriff der splenogenen Markhemmung existieren andere Effekte, die sich in gegenteiligen stimulatorischen Auswirkungen manifestieren. So scheinen die Postsplenektomie-Leukozytosen oder die bei Milzextraktapplikation auftretenden Leukopenien für erstere These zu sprechen (4,9,11,39,44). Andererseits sind die von K O M I Y A und seiner Schule gewonnenen Milz-poetine humorale Wirkstoffe, die auf Erythro-, Granulo- und Thrombopoese anregend

zu wirken in der Lage sind (17,18). Die Abhängigkeit der Milzreaktion von der gesamtvegetativen Lage des Organismus scheint die Antwort auf diese scheinbar widersprüchlichen Effekte geben zu können. So konnten bei verschiedenen vegetativen Ausgangslagen bei Milzdurchspülungen antagonistisch wirkende Extrakte gewonnen werden, die einmal das Knochenmark stimulieren, ein anderes Mal hemmen (3, 39). Auch Extrakte verschiedener pH-Wertigkeit manifestieren sich in gegensätzlicher Wirkung (s. I M B R I A N O). Ein Splenin A und B als antagonistisch wirkende Stoffe wurden von U N G A R isoliert (42). Die Existenz gegensätzlicher Wirkstoffe der Milz kann nicht geleugnet werden, umstritten sind lediglich Art und Größe der Einflußnahme der dirigierenden ursprünglichen Faktoren, die die Milz zur quantitativen oder qualitativen Sekretionsänderung zu zwingen in der Lage sind, und hier ist im Besonderen das vegetative Nervensystem zu erwähnen. Dessen Konstellation ist wohl in hohem Maße von interhormonellen Beziehungen abhängig (32,33,36 42), so daß letzten Endes hormonelle Zusammenhänge für unterschiedliche splenogene Reaktionslagen verantwortlich zu machen sind. Daß Milzextrakte ihrerseits das Endokrinum im Sinne einer Stabilisierung zu beeinflussen in der Lage sind, zeigt die Komplexität des Pro-

blems auf (13, 7).

Die von K A I S E R und R I N D T nach Prosplengaben gesehene Leukopenie (14) konnte in der Kontrollgruppe nicht bestätigt werden. Auch konnte keine Beeinflussung des RES im Sinne einer Monozytose gesehen werden. Das spräche für die Reaktionslosigkeit eines sich im vegetativen, sprich hormonellen Gleichgewicht befindlichen Organismus (13). Das unausgewogene leukozytische Bild der Milz-Infektionsgruppe, die im Vergleich zur Rein-Infektionsgruppe die dort angedeuteten Tendenzen nach oben oder unten in extremer Weise unterstrich, war nicht zu erklären. So war nach anfänglicher kräftiger Leukozytose starke leukopenische Tendenz zu bemerken, die zudem länger andauerte als in anderen Gruppen. Nach kurzem Aufenthalt im Normbereich (zwei Tage) stiegen die Werte an den letzten drei Tagen auf extrem hohe Werte. Im Gegensatz zu anderen Infektionsversuchen (7, 13) schien hier der Milzextrakt eine weiter entstabilisierende Wirkung auf den ohnehin durch die Infektion labilen Organismus zu zeigen. Ähnliches zeigten die Lymphozytenwerte , die in der Endphase des Versuchs tiefer lagen als alle anderen Gruppen. Negative Auswirkungen auf die Absterbequote, die diesem Bild entsprochen hätten, konnten jedoch nur während der starken Leukopeniephase bemerkt werden.

Eine direkt bakterizide, bakteriostatische oder endotoxinentgiftende Wirkung durch Milzextrakt konnte in mehreren Arbeiten nachgewiesen werden. So zeigte R U T E N B U R G (30), daß ein Salmonellenendotoxin, das bei behandelten Kaninchen eine Letalitätsziffer von 85% aufwies, nach Durchfluß durch die Milz aber nur noch eine solche von 11% zu verzeichnen hatte. Auch die bloße Inkubation des Endotoxins mit Milzextrakt zeigte eine eindrucksvolle Entgiftung. Auch S M I T H (37) sprach sich in diesem Sinne aus. B L O O M (2) erwähnt einen inhibitorischen Faktor des Milzextrakts gegenüber Tuberkulosebakterien und N U T I N I (25) glaubt dies bei Streptokokkus pyogenes zu sehen, während Staphylokokkus aureus und Pneumokokken nicht beeinflußt waren. Hingegen reagierten die Typhus-Enteritis-produzierenden Salmonellen mit einem vermehrten Wachstum, was jedoch in den Versuchen nicht bestätigt werden konnte. Eine Förderung bakteriellen Wachstums wurde auch von L I T T M A N N bei einigen Keimarten gesehen (20). Im Gegensatz hierzu wurden in den Versuchen deutliche wachstumsinhibitorische Wirkungen bei Inkubation der Salmonellenkeime mit Prosplen gesehen, die jedoch zu gering waren, als daß sie den in der Körperflüssigkeit ohnehin verdünnten Extrakt zur therapeutischen Geltung hätten bringen können.

Die immer wieder zitierte, jedoch nie endgültig bewiesene Resistenzminderung gegenüber Infekten nach Splenektomie läßt nach den möglichen Einflüssen auf das Abwehrsystem des Organismus bzw. auf den lokalen Entzündungsvorgang fragen. So wird dem Milzextrakt eine phygozytosesteigernde Wirkung besonders im RES nachgesagt (33,34,41) und ein durch Prosplen erhöhter Opsoninindex wurde von S C H L I E P H A K E gesehen (33,34). Eine mesenchymale Proliferationssteigerung konnte mehrfach nachgewiesen werden (5,8,15,16). T Ü N N E R H O F F (41) sah jedoch eine mesenchymale Aktivierung nur in zellarmem Gewebe, während in zahlreichen Organen Gegenteiliges der Fall war. Der Komplementgehalt des Blutes, der dieser unspezifischen Resistenz des Organismus wohl eher entspricht, ist nach Prosplengabe erhöht (40). Andererseits sollen in Milzextrakten Antikomplement-Substanzen enthalten sein (12). Einen Gefäßfaktor, der die Kapillarresistenz im Sinne einer Abnahme beeinflussen soll, wurde mehrfach beobachtet (1,29,38) und ließe so eine verstärkte Diapedese phygozytierender Zellen und eine Beseitigung lokaler endotoxiner bzw. entzündlicher Substanzen vermuten.

Die Beeinflussung einer Infektion durch Milzextrakte im therapeutischen Sinne wurde bis-

her nur in wenigen Arbeiten beschrieben. So berichten G I L L I S S E N (7) und K A I S E R u. B R Ü H L (13) über positive Ergebnisse bei experimenteller Tuberkulose, die mit stabilisierenden Effekten der Extrakte auf das NNR-System gedeutet wurden.

Die chronisch progredienten Infektionsverläufe dieser Versuche erstreckten sich über mehrere Wochen und waren zu keiner Zeit mit dem hochseptischen Verlauf der Infektionsgruppe zu vergleichen. So ist zu bezweifeln, daß bei der Kürze und Heftigkeit des Infektes etwaige NNR-Normalisierungen eine Rolle spielten. Die unbeeinflußte Sterberate scheint hierfür zu sprechen.

P I O R K O W S K Y (25) konnte von einer beachtlichen Verkürzung einiger tropischer Infektionserkrankungen (Variolois, Psittakosis, Q-Fieber) berichten, deren Heilungstendenz sich häufig durch früher erworbene, infektiös bedingte Allergosen und Antibiotikaresistenzen als sehr schwierig erwiesen. Hier deutet sich in der Abschwächung oder gar Verhinderung allergischer Erscheinungsbilder die wohl bedeutendste und therapeutisch erfolgreichste Wirkung des Milzextraktes an. Eine Abschwächung des P R A U S N I T Z - K Ü S T E R 'schen Versuchs (21,27,31) und eine erfolgreiche Beein-

flussung bei Heuschnupfen, Pollenallergie, Asthma bronchiale und gastrointestinalen Allergien machen eine hochgradige Abschwächung lokaler Antikörper-Antigen-Reaktionen wahrscheinlich(19, 23, 26, 31, 35, 43). Die Erklärung dieser Wirkung ist in einer splenogenen Stimulation der Antikörperproduktion im RES zu suchen, was durch frühzeitige Absättigung des Antigens eine Vermeidung allergischer Antigen-Antikörper-Reaktionen im Gewebe zuläßt. Nach S C H L I E P H A K E (35), K O M I Y A (18) und M I E S C H E R (22) werden Reaktionen solcher Art vom Gewebe ins Blut verlagert, wodurch eine Entlastung der Schockorgane möglich wird.

Die Effektivität von Milzextrakten bei den oben genannten Erkrankungen durch vermehrte Antikörperbildungen und Normalisierungen hormoneller Entgleisungen im Rahmen mehr chronisch verlaufender Infekte (s.o.) weist angesichts der vorliegenden Ergebnisse möglicherweise darauf hin, daß akute infektiöse Ereignisse vor dem Stadium der Antikörperbildung nur wenig oder garnicht beeinflusst werden. Und so sollten wohl auch positive Beeinflussungen lokaler Art (s.o.) im Entzündungsgeschehen und direkt gegen den Keim gerichtete Hemmwirkungen bei solch hochseptischem, akutem Verlauf nicht überschätzt werden.

5. Thymusextrakte

Ob die wachstumsfördernde Wirkung (1, 28) direkter Natur ist im Sinne eines Anabolismus oder einem indirekten Effekt über andere Hormone entspricht (5,6), ist noch nicht endgültig geklärt.

Jedenfalls ist die Einflußnahme auf Wachstum und Gewichtsrate eine Tatsache, die auch in den Kontrollgruppen nachgewiesen werden konnte. Bei diesen zeigte sich gegenüber der Vergleichs-Infektionsgruppe eine erhöhte Gewichtszunahme, die sich bei der Infektionsgruppe entsprechend mit verringerten Gewichtsverlusten manifestierte. Jedoch war dies nur bei der mit öligem Extrakt behandelten Gruppe der Fall gewesen. Die Postthymektomie, Lymphopenie und Lymphozytosen nach Extraktapplikation (7, 12,17,18,21,22,26,30) sind eindeutige Beweise für die innige Verkettung und Einflußnahme von Thymus und Lymphsystem und lassen an einen humoralen Faktor denken, der aber bis heute nicht endgültig nachgewiesen ist. Jedoch können die Ergebnisse vieler Untersuchungen (3,8,9,14,23,26,28) und auch der vorliegenden Arbeit nur so gedeutet werden, was allerdings die mögliche Existenz zellulärer Faktoren nicht ausschließt. Nach METCALF (17) stammt dieser, das gesamte

lymphatische System stimulierende Faktor (LSF), aus den reticuloepithelialen Strukturen des Thymusmarks und konnte in normalem Blut nachgewiesen werden, ebenso in erhöhten Konzentrationen bei hochleukämischen Mäusestämmen und bei Patienten mit lymphatischer Leukämie. Da es sich bei den meisten dieser Extrakte um wässrige Phasen handelte, waren die eindeutigen Lymphopenien während des ganzen Versuchs bei der Infektionsgruppe nicht zu erwarten.

Zu erklären wären diese Senkungen lediglich damit, daß es sich hier nur um relative Lymphopenien angesichts einer stärkeren Leukozytose handelte, deren Entstehen ausschließlich auf Grund einer starken Vermehrung der Granulozyten beruhen könnte, wie in beiden Gruppen gezeigt wurde. Auch in der mit öligem Extrakt behandelten Gruppe konnte keine Lymphozytose nachgewiesen werden, jedoch zeigte sich in der Infektionsgruppe keine Lymphopenie, wie sie üblicherweise bei den anderen beiden Gruppen ab dem 7. Tag gesehen wurde. Das könnte bei Berücksichtigung der üblichen leukozytischen Tendenzen als absolute Lymphozytenvermehrung gedeutet werden. Beide Extrakte konnten in den Kontrollen zudem eindeutige Einflüsse auf die Knochenmarksausschüttung jugendlicher Granulozytenformen aufweisen. Da beide Thymus-

fraktionen in dieser Beziehung gleichgerichtete Effekte aufwiesen, kann die unterschiedliche Reaktion im Verlauf der Infektion nicht damit in Zusammenhang gebracht werden.

Bei der Frage nach der Ursache für das beschleunigte Sterben der mit wässrigem Extrakt behandelten Gruppe im Infektionsablauf konnten einige Arbeiten mit ähnlichen Ergebnissen herangezogen werden. So fand P E L L E T I E R 1961 nach Isolierung eines H_2o-löslichen Thymus-Polypeptids im Infektionsablauf bei Staphylokokken und Salmonellen (24) in allen Fällen bei Ausschluß jeglicher Toxizität des Extraktes eine stark erhöhte Absterbequote. Ähnliche Ergebnisse wurden vorher schon von D E L A U N A Y (10) und L E V I N E (15) erzielt. Die Ursachen dieser infektionsfördernden Effekte wurden in einer unspezifischen Eigenschaft von Peptiden in Zusammenhang gebracht, Bilder einer akuten Entzündung zu provozieren oder ein gegebenes Entzündungsfeld zu vergrößern. Ihre Wirkung besteht in einer direkten Einflußnahme auf das Mesenchymsystem und besonders der Kapillaren im Sinne einer Schädigung und Permeabilitätserhöhung. Dadurch soll die Disseminierung der Keime und ihr Eintritt in den Kreislauf gefördert werden, so daß letzten Endes der lokale Infekt zum septi-

schen wird. Da diese Einflußnahme bei verschiedenen andersgearteten Polypeptiden bereits von M E N K I N beschrieben wurde, ist an der unspezifischen Natur des Thymusextraktes nicht zu zweifeln.

Ein Erklärungsversuch der positiven Ergebnisse der mit öligen Extrakten behandelten Gruppe wirft die Frage nach einer prophlogistischen Einflußnahme des Thymus auf. Diese wird von G I R E R D (11) bestätigt, der eine Unterdrückung einer experimentellen Entzündung nach Thymektomie sah. Hingegen leugnet S A L V I N (27) eine spezifische inflammatorische Beeinflussung lokaler Prozesse, ebenso wie er keine erhöhte Phagozytoseaktivität des RES bemerken konnte. Eine absolute Monozytenerhöhung in den Versuchen über die ganze Zeit des Experiments hinweg weist jedoch auf eine Stimulation des RES hin, so daß möglicherweise hier die Erklärung für das günstige Abschneiden der mit öligen Extrakten behandelten Gruppe zu suchen ist. Als letzte Erklärung der vorliegenden Ergebnisse bleibt die erst in den letzten Jahren in den Mittelpunkt getretene immunologische Kompetenz des Thymus. Die Infektanfälligkeit und das sogenannte "Wasting-Syndrom" neonatal thymektomierter Tiere sind

durch die erfolgende Insuffizienz des peripheren lymphatischen Apparats und damit verbundener Antikörpermangelerscheinungen Zeichen des direkten Eingriffs des Thymus in das Infektgeschehen über die zellständige Antikörperbildung des lymphatischen Systems (2,4,13,16,20,21,23,25,27). Allerdings wird die plasmazelluläre Immunglobulinsynthese hierbei nicht beeinflußt (2,34).

Auch die Thymektomie des erwachsenen Tieres hat eine Reduktion des lymphatischen Apparats auf 60-70% und eine allmähliche Verschlechterung der Abwehrlage zur Folge (19,21). Wenn auch dem gereiften peripheren Lymphsystem zunehmende Selbständigkeit zukommt, so bleibt doch diese Wechselbeziehung zwischen Thymus und zellständiger Immunität zu Lebzeiten vorhanden (31). Zwar ist in Abwesenheit des Thymus bis zu einem gewissen Grade spezifische Antikörperbildung möglich, die Vielfalt und Intensität der Antikörperantworten sind jedoch begrenzt. Die Rolle des Thymus scheint einerseits darin zu bestehen, Zellen zu liefern, die befähigt sind, sich an der spezifisch zellvermittelten Immunität zu beteiligen, und andererseits darin, die Wirksamkeit einer antigenen Stimulation für die spezifische Antikörperbildung zu vergrößern

(17,29,31). Ob humorale oder zelluläre Ursachen der Thymuswirkung auf die Vermehrung, Differenzierung und Immunkompetenz der Lymphozyten und ihrer Vorstufen entscheidend sind, muß zur Zeit noch dahingestellt bleiben. Die zehntägige Injektion eines etwaig vorhandenen humoralen Thymusfaktors wäre angesichts dieser Dauerstimulation des lymphatischen Systems und der damit verbundenen beschleunigten Bildung und Anhäufung zellständiger Antikörper für die günstigen Ergebnisse des angeführten Tierversuchs in Betracht zu ziehen. Dafür spricht auch das im Gegensatz zu fast allen anderen Versuchsgruppen ausbleibende zweite Maximum der Sterbehäufigkeit.

Neben dieser Möglichkeit der spezifischen Verstärkung der Immunabwehr durch Thymusextrakt ist jedoch noch eine andere unspezifische nicht ausgeschlossen. So könnte die Mischung aus Keimsuspension und Ölextrakt als ein inkomplettes Adjuvans vom Freund-typ aufgefaßt werden. So ist nach einer Mischinjektion aus Öl-Wasser-Emulsion (Adjuvans) (32) und Antigen die zelluläre Immunantwort sehr viel stärker als bei isolierten Antigengaben. Erklärt wird diese Erscheinung mit einer verzögerten Resorption des Immunogens infolge

eines Einschlusses in die Wassertropfen der Emulsion und einer Abkapselung durch ein Reizgranulom (Öl-effekt). Von diesem Granulom aus soll es über eine verlängerte antigene Stimulation der regionären Lymphknoten zu vermehrter zellständiger Antikörperproduktion kommen (31).
Ob nun durch unspezifische Adjuvans oder spezifisches Thymushormon hervorgerufen, in jedem Falle könnte die verminderte Absterbequote des Tierversuchs mit einer vermehrten Antikörperproduktion in Zusammenhang gebracht werden. Die Tatsache, daß auch schon seit dem ersten Infektionsanstieg eine Verminderung der Sterberate zu erkennen war, was eine spezifische Immunantwort ausschließt, deutet jedoch darauf hin, daß auch andere Faktoren, wie z.B. eine Stimulation des RES (siehe Monozytose)oder eine Verbesserung der allgemeinen Resistenzlage (siehe Gewichtstabelle) mitwirkten.

Z u s a m m e n f a s s u n g :

Es wurden bei erbreinen weißen Jungmäusen im Rahmen einer Infektion mit S.typhimurium zehn Tage lang verschiedene Hormone (STH,Insulin,Thyroxin) und Organextrakte (Milz- und Thymusextrakt) appliziert und keine signifikante Auswirkung auf die Absterbequote der Tiere festgestellt. Veränderungen der Gewichte, der Differentialblutbilder und der Leukozytenzahlen wurden ebenfalls aufgezeigt und diskutiert.

Literaturverzeichnis STH

1. AMMON R., DIRSCHERL W.: Fermente, Hormone, Vitamine. 2, 1960, 627 Thieme-Verlag, Stuttgart

2. AMMON R., DIRSCHERL W.: Fermente, Hormone, Vitamine. 2, 1960, 626 Thieme-Verlag, Stuttgart

3. AMMON R., DIRSCHERL W.: Fermente, Hormone, Vitamine. 2, 1960, 617 Thieme-Verlag, Stuttgart

4. AMMON R., DIRSCHERL W.: Fermente, Hormone, Vitamine. 2, 1960, 629 Thieme-Verlag, Stuttgart

5. BECK J., GARRY S.: Zit. aus: Growth hormone. Int.Congr.Ser. No. 158, 1968, exp.med. foundation, 441

6. BODO de, R.C.: Effect of growth hormone on water metabolism in hypophysectomized dogs. Proc.Soc.exp.Biol.Med. N.Y. 76, 1951, 612

7. BURIAN K., SCHWETZ F.: Der Einfluß von STH auf Wachstum und Entzündung. Wien.Klin.Wschr. 68, 1956, 838

8. CARTENSEN B., PAULSEN F.: Some experiments with STH and insulin in tuberculosis. Acta tub. Scand. Vol. 31, fasc. 3-4, 1955, 225

9. CAUWENBERGE van, H., LAPIERE M.: Influence de l'hormone de croissance sur certaines réactions inflammatoires du rat. Ann.endocr. Paris, 22, 1961, 726

10. CAVALLERO F.: Zit. aus: AMMON R., DIRSCHERL W.: Fermente, Hormone, Vitamine. 2, 1960, 633 Thieme-Verlag, Stuttgart

11. CORDEBAR R., GUILTEMAN P.: L'action de l'hormone somatotrope sur la consolidation osseuse. Presse med. Paris 64, 1956, 363

12. CRAFTS R.C.: Effect of growth hormone on anaemia induced by hypophysectomy in adult female rats. Endocr. 53, 1953, 235

13. DUCOMMUN P., SELYE H.: Zit. aus: AMMON R., DIRSCHERL W.: Fermente, Hormone, Vitamine. 2, 1960, 633 Thieme-Verlag, Stuttgart

14. DUTZ H., VOIGT K.: Die Beeinflußbarkeit der experimentellen Rattennephritis durch STH. Zschr. ges.inn.Med. 11, 1956, 1115

15. EVANS H., LONG J.A.: The effect of the anterior lobe administered intraperitoneally upon growth, maturity an oestrous cycles of the rat. Anat. Rec. 21, 1921, 62

16. FELDMAN J.D.: Endocrine control of lymphoid tissue. Anat.Rec. Phil. 110, 1951, 17

17. FISHER J.W., ROH B.L.: Influence of cobalt marked sheep erythropoiesis in bone marrow of isolated perfused hin limbs of dog. Blood, 23, 1964, 87

18. FRUHMAN G.J., GERSTNER R.: Effects of growth hormone upon erythropoiesis in hypophysectomized rat. Proc.Soc.Exp.Biol.Med. N.Y. 85,1954,93

19. GUILLERMIN R., SELYE H.: Sur les effets nephrosclérotiques et prophlogistiques de diverses préparations d'hormone somatotrope hypophysaire. Ann.endocr., Paris 13, 1952, 836

20. HERBEUVAL R., Etude de l'action comparée d'un extrait somatotrope et de l'ACTH sur la septicémie à staphylocoque doré experimentale du lapin. Rev. de path. gén. 670, 1955, 1031

21. HERBEUVAL R., DEBRY G.: Influence de l'extrait somatotrope sur la septicémie à staphylocoque doré du lapin. Ann.endocr., Paris, 19, 1958, 412

22. JASMIN G., SELYE H.: Effet de l'hormone somatotrope et de la cortison sur la brulure expérimentale. Ann.endocr. 13, 1955, 58

23. JUDE A., LABORIT H.: Action de l'hormone somatotrope sur la toxinfection typhoidique expérimentale de la souris blanche. Rev.immun. 19, 1955, 58

24. KASS E.H., LUNDGREEN M.M.: Observations on effect of corticosteroids and growth hormone on resistance to experimental pneumococcal and influenza virus infections. Ann. N.Y. Acad. 56, 1953, 765

25. KASS E.H., LUNDGREEN M.M.: Effect of adrenal steroids, corticotropin and growth hormone on resistance to experimental infections. J.exp.Med. 99, 1954, 89

26 a) KNOBIL E., Morse A.: The action of bovine, porce and simian growth hormone preparations on the costochondral junction in the hypophysectomized rhesus monkey. Endocr. 62, 1958, 348

26 b) KNOBIL E., WOLF R.: Some physiologic effects of primate pituitary growth hormone preparations in the hypophysectomized monkey. J.clin.Endocr. 16, 1956, 916

c) KNOBIL E., GREEP O.: The physiology of growth hormone with particular reference to its action in the rhesus monkey and the species specifity problem. Rec.Progr.Horm.research 15, 1959, 1

27. KRACHT J., MEISSNER G.: STH und Cortison bei experimenteller Tuberkulose mit unterschiedlicher Keimvirulenz. Frankf.Zschr.Path. 67, 1956, 391

28. LEMONDE P., PANISSET M.: Influence de la somatotrophine sur la tuberculose expérimentale chez le rat et le souris. Ann.endocr. 13, 1952, 897

29. LI C.H., EVANS H.: Isolations of pituitary growth hormone. Science USA 99, 1944, 183

30. LI C.H.: Properties of an structural investigations on growth hormones isolated from bovine, monkey and human pituitary glands. Fed.Proc. 16, 1957, 775

31. LURIE M.B.: Report of Meeting of the Laennec Society of Phil, Abstract in Spectrum. J.A.M.A. 154, 7, 1954, 28

32. MEIER R., NEIPP L.: Verstärkung der chemotherapeutischen Wirkung von Sulfonamiden durch zusätzliche Behandlung mit chemotaktisch wirkenden Polysacchariden aus Harn und Bakterien. Schweiz.Med.Wschr. 86, 1956, 249

33. MOUQUIN M., SAUVAN R.: L'hormone somatotrope dansles affections cardio-vasculaires et bronchiopulmonaires; action metabolique et essais thérapeutiques. Presse.med.Vol. 66 (33), 1958, 733

34. NICOL T., VERON-ROBERTS B.: The influence of various hormones on the reticuloendothelial system: endocrine control of body defense J. endocr. 33, 1965, 365

35. PRADER A., ZACKMANN M.: Zit. aus: Growth Hormone: Int. Congr.Ser.No.158, exp.med. foundation, 1968, 388

36. RAVINA A., PESTEL M.: Action de l'hormone somatotrope sur les escavres de décubitus et les trouches neurotrophiques. Presse med. Paris 63, 1955, 305

37. SACCHETTI C., BRANCHINI E.: Ormone somatotrope ed emopoiesi. Arch.sc.med.Tornio 95, 1953, 587

38. SCHELIN U., HESSELSJÖ R.: Plasmacell production promoted by pituitary somatotropic hormone in the adaptation syndrome. Acta path.microbiol.scand. 35, 1954, 503

39. SCHERR S.: Zit. aus: Congress Int.Microbiol. 1953

40. SHREWSBURY M.M., REINHARDT W.O.: Effect of pituitary growth hormone on lymphatic tissues, thoracic duct flew, lymph protein an lymphocyte output in the rat. Endocrin. 65, 1959, 858

41. SELYE H.: Role of hypophysis in pathogenesis of diseases of adaptation. Canad.Med.Ass. J. 50, 1944, 426

42 a) SELYE H.: Effect des hormones hypophysaires, thyroidienne et cortico-surrénales sur la structure rénale. Rev.canad.biol. 4, 1945, 120

42 b) Studies concerning effects of various hormones upon renal structures. Canad.Med.Ass.J. 52, 1945, 571

42 c) SELYE H.: Role of adrenals in production of renal and cardiovascular damage by anterior pituitary preparations. Lancet 1, 1954, 347

42 d) Produce of malignant nephrosclerosis by simultanous treatment with cortison and anterior pituitary preparations. Acta endocr. 7, 1951, 288

42 e) Role of Somatotropic hormone in production of malignant nephrosclerosis periarteritis nodosa and hypertensive disease. Brit. M.J. 1, 1951, 263

43. SELYE H.: Influence of STH and Cortisol upon development of tissue necrosis. J. Endocr. 10, 1954, 347

44. SELYE H.: Hormonal produce of arthritis. J.A.M.A. 124, 1944, 201

45. SELYE H., HORAVA A.: Sur les effets de l'administration de l'hydrocortisone et de l'hormone somatotrope. Ann.endocr. 14, 1954, 772

46. SELYE H.: Influence of STH, ACTH, Cortisone upon resistance to infection. Canad.M.A.J. 64, 1951, 489

47. SNELL R.S., NICOL T.: Effect of the growth hormone of the anterior lobe of the pituitary on the RES. Nature, London, 179, 1957, 473

48. SOMMER S.: Zum Einfluß von STH und Cortison auf den Verlauf einer experimentellen Trypanosomeninfektion. Arch.exp.Path.Pharma. 226, 1955, 527

49. VERGE J., GORET P.: Production des anticorps chez le jeune lapin; action de la somatotrophique hypophysaire. Rev.immun. 21, 1957, 136

50. WASZ-HOCKERT O., Mc CUNE R.M.: The influence of Somatotropin on growth and chronic tuberculosis in mice. Am.Rev.Resp.Dis. 88, 1963, 680

51. WEIL R.: Metabolic function of pituitary growth hormone. Arch.Int.Med.Chicago 95,1955,739

52. WILHELMI A.E.: Comparative biochemistry of growth hormone from ox, sheep, pig, horse and fish pituitaries. in: Hypophyseal Growth Hormone, Nature and Action, p.59 Editors: R.W. Smith Jr., O.H. Gaebler, New York, N.Y.

53. YOUMANS A.S.: Effect of hormonal preparations on survival of mice infected intravenously with virulent myobacteria. Am.rev.Tuberc. 69, 1954, 790

Literaturverzeichnis Insulin

1. ADAMKIEWICZ L.M.: Glucagon, insulin and anaphylactoid inflammation. J.Phys. 145, 1959, 667

2. BAYER W., Form O.: Über den Einfluß des Insulins auf die Phagozytose in vitro. Deutsche med.Wschr. 52, 1926, 784

3. BOOS R.: Immunologische Probleme beim Diabetes mellitus. Med.Klinik 64, 1969, 1492

4. BRAUCH F.: Tuberkulose und Diabetes. Ärztliche Wschr. 12, 1957, 929

5. CRUICKSHANK A.H., PAYNET P.B.: Antipneumococcal powers of blood alloxandiabetes in rabbit. Bul.John.Hopk.Hosp. 84, 1949, 334

6. DIRSCHERL H., KÖNIG A.: Über das Verhalten des weißen Blutbilds und des Blutzuckers nach i.v.Glucose-, Insulin-, Adrenalin- und Aquadestinjektionen. Zschr.ges.exp.Med. 128, 1956, 1

7. ELISON E.: The study of Histohaematic Barriers in Tuberculosis and its antibacterial Treatment. Terapevt Ark 39, 1, 1967, 19

8. EVANS C.L., ZECKWER J.: Nature of hyperglycemic response to injections of certain killed bacteria. Brit.J.Exp.Path. 8, 1927, 280

9. FANKHAUSER S.: Neuere Aspekte der Insulintherapie. Schweiz.med.Wschr. 99, 1969, 414

10. FETZER H.C.: Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Kohlenhydratstoffwechsel und experimenteller Staphylokokkeninfektion beim Kaninchen. Arch.f.Hyg. 107, 1932, 255

11. FUKUDA T., MATSUMOTO O.: Effect of insulin upon the leucocytotic response to bacterial endotoxine. Jap.J.Phys. 10, 1960, 275

12. HANDMANN E.: Über die Ursache der verminderten Resistenz des Diabetikers gegen Injektionen. Deutsch.Arch.f.klin.Med. 102, 1911, 1

13. HIRSCH-KAUFFMANN H., HEIMANN A.: Bakterienwachstum auf dem Blut. Klin.Wschr. 5, 1926, 1922

14. HORSTER J.: Untersuchungen über die durch Krankheiten hervorgerufene Änderung der Disposition für Infektionen bzw. für Erkrankung nach Infektion. Beitrag zur Klärung der verminderten Widerstandskraft des zuckerkranken Organismus gegen Infektionen. Deutsch.Arch.f.klin.Med. 176, 1934, 502

15. LABBE M., BOUILIN R.: Troubles de la glyco-régulation au cours des infections. Bull.et mém.Soc.méd.d.hôp. de Paris 49, 1925, 1358

16. LAWRENCE R.D., Mc CANCE R.A.: Infections and insulin action. Brit.Med.J. 1, 1931, 749

17. LAWRENCE R.T., SELTER I.M. Effect of insulin on nitrogen retension in hypophysectomized rat. Brit.med.J. 2, 1954, 437

18. Mc LEAN A.B., SULLIVAN R.C.: Dextrose tolerance in infants and in young children. Am.J.Dis.Child. 37, 1929, 1146

19. LUETSCHER J.A.: The metabolism of amino acids in Diabetes Mellitus. J.Clin.Invest. 21, 1942, 275

20. LOTSPEICH W.D.: Role of insulin in metabolism of amino acids. J.Biol.Chem.Baltimore 179, 1949, 175

21. MARBLE A., WHITE I., FERNALD A.T.: The nature of the lowered resistance to infection in Diabetes Mellitus. J.Clin.Invest. 17, 1939, 423

22. MARKS H.H., JOSLIN E.P., Mc DANIEL L.T.: Diabetes mellitus and Syphilis. Arch.Int.med. 66, 1940, 1011

23. MENKIN V.: Biochemical mechanism in inflammation. Springfield I 11, Thomas 1956

24. PILLSBURY D.M., KULCHAR G.V.: Regulation of experiment skin infection to carbohydrate metabolism. Am.J.med.Sci. 190, 1935, 169

25. RABINOWITCH J.M.: Influence of infection upon reaction of diabetic to insulin treatment. Canad.Med.Ass.J. 26, 1932, 551

26. RICHARDSON R.: Immunity in diabetes. J.clin.Invest. 14, 1935, 389

27. RICHARDSON R.: Immunity in diabetes, relation of tissue glycogen and blood chemistry to bacterial dissemination, antibody formation and survival after infection in diabetes. J.clin.Invest. 19, 1940, 239

28 a) SHAMBAUGH G., BEISEL W.: Insulin response in tularemia Diabetes: 16, 1967, 369

b) The pattern of insulin response during a generalized infection. Clin.Res. 15, 1967, 45

29. Zit. aus: The treatment of Diabetes Mellitus. London, Henry Kimpton 134, Great Portland Street, 1959, p. 455

30. Zit. aus: The treatment of Diabetes Mellitus. London, Henry Kimpton 134, Great Portland Street, 1959, p. 453

31. Zit. aus: Diseases of Metabolism. W.B. Saunders Company, 5.Edition, 1966, p. 1055

32. Zit. aus: Diabetes in the Tropics. Proceedings of the world congress on diabetes in the tropics, held under the auspices of Scientific Section of Diabetic Association of India, Bombay, 1966, p. 506

Literaturverzeichnis Thyroxin

1. AMMON R., DIRSCHERL W.: Fermente, Hormone, Vitamine. 2, 1960, 112 Thieme-Verlag, Stuttgart

2. AMMON R., DIRSCHERL W.: Fermente, Hormone, Vitamine. 2, 1960, 111, 123 Thieme-Verlag, Stuttgart

3. ASHER L.: Innere Sekretion und Phagozytose. Klin.Wschr. 3, 1924, 308

4. BISTRÖM O.: On the morphology of blood and bone-marrow in thyreotoxicosis. Acta chir.scand.Suppl. 114,1946

5. BLANK G.: Blutbefunde bei Hyperthyreose und Struma. Dtsch.Arch.f.klin.Med. 132, 1920, 16

6. COMSA J., LEROUX H.: Rôle de la thyroide dans l'action du thymus sur la surrénale chez le cobaye. Ann.endocr. 17, 1956, 785

7. COVELLI J., SALVATORE G.: Action of iodothyronine on the respiration of E.coli and Bacillus subtilis. Bull.Soc.Chim.Biol. Paris 44, 1962, 629

8. DESAULLES P.: Bedeutung des Thyroxins für die entzündliche Bindegewebsreaktion. Z.ges.exp.Med. 124, 1954, 30

9. DE LA BALZE F.: Effect of methylthiourazil and Propylurazil on the number of circulatory eosinophils and eosinopoiesis in the bone-marrow in hyperthyroidism and normal subjects. Medicina, Buenos Aires 12,1952,17

10. EHRICH W.: Die Entzündung. Handbuch der allgem.Path., 7, 1

11. ERNSTRÖM U., LARSON B.: The influence of thyroxine on blood lymphocytes. Acta path.microbiol. 51, 1961, 17

12. GÄDEKE R., JAKOB W.: Über die Bedeutung der Schilddrüsenfunktion für den Ablauf der Tuberkulose unter besonderer Berücksichtigung der Methylthiourazilwirkung auf die experimentelle Meerschweinchentuberkulose. Ärztl. Forschung 7, 1953, 215

13. GARDNER E.: Hypothyroidism, with special reference to the minor thyroid deficiencies. Lancet, USA, 44, 1924, 10

14. GREGERMANN R., SOLOMON N.: Acceleration of thyroxine and trijodothyronine turnover during bacterial pulmonary infection and fever. J.clin.Endocrin. 27, 1967, 93

15. GYLLENSTEN L.: Influence of thyroxine on regeneration of the lymphatic tissue after cortico-steroid-induced involution. Acta path. mikrobiolog. Scand. 56, 1962, 29

16. HAUSMANN W., KARLISH A.J.: Acute myxoedema precipitated by pneumonia. Brit.Med.J. 259, 1961, 1063

17. HEILMEYER L.: aus: Handbuch der inneren Medizin. 2. Bd., Springer-Verlag 1951

18. HEILMEYER L., KRAUSE H.: Schilddrüse und Entzündung. Klin.Wschr. 37, 1959, 68

19. KEHLER E.: Entdeckung, Zerstörung und Wiederherstellung der sympatischen Funktionseinheit von Adrenalin, Thyroxin und Noradrenalin in sogenannten Stress- und Notfallsituationen. Ärztl. Fo. 10/I, 1956, 207

20. KRACHT J.: Über Wechselbeziehungen zwischen Nebennierenrinde und Schilddrüse im Tierexperiment. Verh.dtsch.Ges.Path. 36, 1953,202

21. LABHARDT F.: Klinik der inneren Sekretion. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1971

22. MAHAUX J.: Le fonction thyroidienne dans les états infectieux et dans la maladie opératoire. Sem.hôp.Paris 26, 1950, 4375

23. NICOL T., VERON-ROBERTS B.: The influence of various hormones on the reticuloendothelial system; endocrine control of body defense. J.Endocr. 33, 1965, 365

24. OBERDISSE K., KLEIN E.: Krankheiten der Schilddrüse. Thieme-Verlag Stuttgart, 1967

25. SCHICK B., COHEN P.: The basal metabolism after pneumonia. Am.J.Dis.Child. 31, 1926, 228

26. SCHWANKE W.: Basedow'sche Krankheit und rotes Blutbild. Klin.Wschr. 15, 1936, 346

27. SEIF F.J.: 17-OH-Korticosteroid-Ausscheidung im Urin des Meerschweinchens nach Thyroxin- bzw. TSH-Gaben. Endokrin. 44, 1963, 357

28. SMITH J.M.: The effect of Dinitrophenol and Thyroxin on the susceptibility of mice to staphylococcal infection. J.exp.Med. 103, 1956, 119

29. TAUBENHAUS M.: Further studies of the hormonal regulation of granulation tissue formation.
a) rev.can.biol.12,1953,199
b) Zit.aus TONUTTI E.: Hormone und örtliche Reizwirkung (31 a)

30. THIEBLOT L., BERTELAY J.: Influence of the thyroid on an experimentally develloped inflammatory reaction.
CR.Soc.Biol.Paris 157, 1963, 543

31 a) TONUTTI E.: Hormone und örtliche Reizwirkung.
Verh.deutsch.Ges.Inn.Med. 62, 1956, 177

b) TONUTTI E.: Über den Einfluß von Hypophyse-Schilddrüse auf die Pleuraexsudatentstehung nach Diphtherietoxin beim Meerschweinchen.
Endokrin. 31, 1954, 29

32. UNGAR G.: Inflammation and its control.
Lancet 2, 1952, 742

33. WEGELIN C.: Handb. spez. path. Anat. u. Hist. 8, 1926, 1

34. ZONDEK H., KOEHLER H.: Blutbild und innere Sekretion.
Klin.Wschr. 52, 1926, 876

35. ZONDEK H.: Eisenstoffwechsel.
Dtsch.med.J. 7, 1956, 288

Literaturverzeichnis Milz

1. AUINGER W., BRICHTA G.: Über den Einfluß der Milz auf die Kapillarresistenz. Wien.Zschr.inn.Med. 38, 1957, 89

2. BLOOM W.L., HUDGINS P.C.: Tuberculostatic substances extracted from normal rat spleen. J.Inf.Dis. 92, 1953, 70

3. BURKHARDT R.: New data on functions and diseases of the spleen. Münch.med.Wschr. 80,1960,124

4. ESSELIER A.F., MORANDI L.: Milz und Glycocorticoid-Eosinopenie. Dtsch.med.Wschr. 102, 1955,84

5. FARDON J.C., PRINCE J.E.: Effect of beef spleen extract on mitosis in the small intestine of the mouse. Cancer Research 8, 1948, 531

6. FRUHMANN G.J., GORDON A.S.: Effects of growth hormone and cortisol upon hemopoiesis. Acta haemat. Basel 15, 1956,249

7. GILLISSEN G.: Der Einfluß von Milzextrakt auf den Verlauf der Tuberkulose. Z.Hyg. 139, 1954, 243

8. GORLITZER V.: Hypersplenismus und Hyposplenismus. Med.Klinik 48, 1953, 1921

9. HEILMEYER L.: Rapports physiologiques entre la rate et la moelle osseuse. Rev.hemat. 9, 1954, 267

10. IMBRIANO A.E.: a) Folia clin.mis., Barcelona 8, 1958, 224
b) Sem.med.B.A. 112, 1958, 21

11. JAEGER K.H., MITTENZWEI H.: Die Erzeugung einer Splenomegalie bei Kälbern. Klin.Wschr. 36, 1958, 441

12. JORDAN F.L.J.: Investigation on relations between spleen and bone marrow. Acta med.scand. 144, 1953, 371

13. KAISER E., BRÜHL P., OERTEL W.: Plasma steroids and tuberculosis II. Plasma-17-ketosteroids and the regulatory influence of spleen extract in experimental guinea pig tuberculosis. Acta hepatosplen. 10, 1953, 371

14. KAISER E., OERTEL W., RINDT W.: Zur Biogenese von Steroid-Konjugaten. Dtsch.med.Forsch. 2, 1963, 169

15. KÄRCHER K.H.: Die Therapie allergischer Erkrankungen in alter und neuer Sicht. Hautarzt 6, 1955, 145

16. KÄRCHER K.H.: Die Stellung der Milz im allergischen Geschehen. Mat.med.Nordmark 7, 1955, 316

17. KOMIYA E.: Vorläufige Mitteilung über Erythropoetin. Med.Klin. 59, 1964, 394

18. KOMIYA E.: Vortrag v. 5. Kongress europ. Haemat. Freiburg 1955

19. LEISMEIER H.: Therapeutische Erfahrungen bei Allergosen und Magenerkrankungen mit dem antiallergischen Stoff der Milz. Hippokrates 24, 1953, 23

20. LITTMANN M.L., PISANO M.A. Microbial growth stimulants in spleen. Nature 181, 1958, 285

21. MAYR J.K., MONCORPS C.: Eosinophilie und Milz. Münch.med.Wschr. 73, 1926,1777

22. MIESCHER P., VANOTTI A.: Die Pathogenese der essentiellen Thrombozytopenie. Exp.med.Surg. 10, 1952, 265

23. MUNDE H.: Magen-Darm-Ulzera. Mat.med.Nordmark 12,1960,459

24a) NITSCHKE A.: Die Beeinflussung des Grundumsatzes durch Thymus- und Milzextrakt (P-Substanz). Monatsschrift f.Kinderheilk. 47, 1930, 530

b) NITSCHKE A.: Die Beeinflussung des Grundumsatzes durch standardisierten Thymus- und Milzextrakt. Klin.Wschr. 9, 1930, 1489

c) NITSCHKE A.: Über weitere Stoffwechselwirkungen der P-Substanz aus lymphatischem Gewebe. Monatsschr.f.Kinderh. 52,1932,459

25. NUTINI L.G., KREKE C.W.: Further studies on effects of spleen extracts on bacteria. J.Bact. 50, 1945, 177

26. PIORKOWSKY G.: Beeinflußbarkeit von Krankheiten infektiöser Genese durch Regulierung der Allergose. Ther.Gegenw. 95, H 6, 1956, 212

27. RAFFLER E.: Die Behandlung der Pollenallergie. Münch.med.Wschr. 101, 1959, 2093

28. RIGLER R., ROSENKRANZ W.: Untersuchungen über einen humoral vermittelnden Einfluß der Milz auf mesenchymale Vorgänge, nachgewiesen am Deciduom der Ratte. Wien.klin.Wschr. 69, 1957, 444

29. ROBSON H.N.: Gout.
Med.J.Austr. 1, 1954, 516

30. RUTENBURG S., SKARNES R.: Detoxification of endotoxin by perfusion of liver and spleen.
Proc.Soc.exp.Biol.Med. 125, 1967, 455

31. SCHLEINZER R.: Beeinflussung der Antigen-Antikörperreaktion des Menschen durch verschiedene Organsubstrate.
Acta allerg. (kbh) 7, 1954, 168

32. SCHLIEPHAKE E.: Die Beziehungen des Endokrinums zum Vegetativum.
Hippokrates (Stuttgart) 28, 1957, 97

33 a) SCHLIEPHAKE E.: Ref. aus: Die Bedeutung der Milz im endokrinen System.
Society of Endocrin
Edinburgh, Aug. 1, 1959

b) Über die Wirkung geeichter Milzextrakte auf das vegetative System und die Abwehrkräfte des Menschen.
Klin.Wschr. 9, 1930, 2207

c) Die Milz als hormonelles Organ.
Dtsch.Arch.klin.Med. 172, 1932, 523

d) Die Milz als Regulier- und Abwehrorgan.
Bibl.haemat. 3, 49
Karger Basel, New York 1955

34. SCHLIEPHAKE E.: Die Anregung der Phagozytose beim Menschen durch das Milzhormon Prosplen.
Dtsch.Arch.klin.Med. 171, 1931, 228

35. SCHLIEPHAKE E.: Krankheitsabwehr und anti-allergisches Prinzip der Milz.
Dtsch.med.Wschr. 39/40, 1948, 478

36 a) SCHLIEPHAKE E., RENK F.: Die Beeinflussung der Magenabsonderung durch Milzextrakte.
Klin.Wschr. 22, 1943, 594

b) SCHLIEPHAKE E., KROHNSOHN R.: Über den Einfluß von Milzstoffen auf die Magensekretion.
Dtsch.Arch.klin.Med. 170, 1931, 38

37. SMITH E.E., RUTENBURG S.: Detoxification of endotoxine by splenic extracts.
Proc.Soc.exp.biol.med. 113, 1963, 781

38. THOENEN H., HUERLIMANN A.: The effect of sympathic nerve stimulation on volume, vascular resistance and nor-epinephrine output in the isolated perfused spleen of the rat.
J.Pharm.exp.Ther. 143, 1964, 57

39. TOMODA M.: Conditioned reaction as specific function of spleen and clinical significance for ethiology of splenic diseases.
Bruns Beitr.klin.Chir. 190, 1955, 222

40. TUNN U.W., BRÜHL P.: Der Einfluß von Milzextrakt und ACTH auf Gesamtkomplement und Komplement-Komponenten beim Meerschweinchen.
Acta hepatosplenica, Stuttgart, 14, 1967, 6

41. TÜNNERHOFF F.K., SCHWABE H.K.: Experimental animal studie on the effect of spleen extracts on connective tissue formation after fibrin implantations.
Arzneimittelforschung 12,1962,1171

42. UNGAR G.: Endocrine function of spleen and its participation in pituitary-adrenal-response to stress. Endocrin. 37, 1945, 329

43. URBACH E.: Klinik und Therapie der allergischen Krankheiten. Verlag W. M Wien 1935

44. WEINREICH J.: Indications for splenectomy in blood diseases. Erg.inn.Med. 19, 1963, 1

Literaturverzeichnis Thymus

1. AMMON R., DIRSCHERL W.: Fermente, Hormone, Vitamine. 2, 1960, 704 Thieme-Verlag, Stuttgart

2. ARCHER O.K., PIERCE J.C.: Reduced antibody response in thymectomized rabbits. Nature, London 195, 1962, 191

3. ASHER D.: Weitere Isolierung des wachstumsfördernden Thymocrescins. Biochem.Zschr. 257, 1933, 209

4. AZAR H.A.: Bacterial infection and wasting in neonatally thymectomized rats. Proc.Soc.exp. 116, 1964, 817

5. BOMSKOV C.: Zit. nach AMMON R., DIRSCHERL W.: Fermente, Hormone, Vitamine. 2, 1960, 704 Thieme-Verlag, Stuttgart

6. COMSA J.: Influence d'un extrait purifié de thymus sur l'activité thyreotrope de l'hypophyse chez le cobaye. Compt.rend.Soc.biol.Paris 149, 1955, 1384

7. COMSA J.: Influence d'un extrait purifié de thymus sur la croissance du cobaye thyréoprivé. Compt.rend.Soc.biol.Paris 150, 1956, 489

8. COMSA J.: Recherches sur la signification physiologique de l'atrophie du Thymus. Ann.endocrin.Paris 10, 1950, 378

9. COMSA J.: Renal excretion of substance closely related to thymus hormone in man. Am.J.Physiol. 170, 1952, 528

10. DELAUNAY A., PELETIER M.: Effets exercés in vitro et in vivo, par un complexe polypeptidique extrait du thymus de veau. Expos.Ann.Biochem.Med. 27, 1966, 129

11. GIRERD R.J., PASQUAL G.: Thymus and inflammation. J.Endocrin. 26, 1962, 209

12. GREGOIRE C.: Recherches sur la symbiose lymphoépithéliale au niveau du thymus de mammifère. Arch.de biol.Paris 46, 1935,717

13. HUMPHREY J.H.: Immunological unresponsiveness to protein antigens in rabbits Immun. 7, 1964, 449

14. LEVEY R.H.: Evidence for function of thymic tissue in diffusion chambers implanted in neonatally thymectomized mice. J.nat.Cancer Inst. 31,1963,199

15. LEVINE H.B., LIEN O.G.: Mortality enhanced polypeptide constituents from pseudomonas-pseudomalleus. J.Immun. 83, 1959, 468

16. LEYTEN R., DENYS P.: Effect of experimental viral infection in thymectomized rodents. J.microbiol.serol. 31,1965,145

17 a) METCALF D.: Thymus and lymphopoiesis. R.A. Good, A. Gabrielson, ed.1963

b) The thymic origin of the plasma lymphozytosis stimulating factor. Brit.J.Cancer 10, 1956, 442

c) The thymic lymphocytosis stimulating factor. Ann.N.Y.Acad.Sci. 73,1958,113

17 a) METCALF D.: The effect of thymectomy on the lymphoid tissue of the mouse. Brit.J.Haemat. 6, 1960, 324

18. MILLER J.F.: Analysis of the thymic influence in leucaemogenesis. Lancet 191, 1961, 248

19. MILLER J.F.: Effect of neonatal thymectomy of the immunological responsiveness of the mouse. Proc.Roy.Soc.Biol. 156,1962,415

20. MILLER J.F., BURGH P.M.: Thymus and the production of antibody plaque forming cells. Nature 208, 1965, 1332

21. MILLER J.F., DUKOV P.: Die Biologie des Thymus. Akad.Verlagsgesellschaft, Frankfurt 1964

22. NAHAMOTO A.: Acta haemat.jap. 20, 1957, 187 Die Arbeit konnte lediglich zitiert, nicht aber übersetzt werden.

23. OSOBA D., MILLER J.F.: Evidence for a humoral thymus-factor responsible for the maturation of immunogical faculty. Nature, London 199, 1963, 653

24. PELLETIER M., HENON M., DELAUNAY A.: Proinfectious power of a polypeptide extracted from the calf thymus. Path.biol. 9, 1961, 1739

25. REES R.J.: Enhanced susceptibility of thymectomized and irradiated mice to infection with mycobacterium leprae. Nature, London, 211, 1966, 657

26. ROWNTREE L.G.: Biologic effect of thymic extract. J.Am.An. 103, 1934, 1425

27. SALVIN B., PETERSON R.O.: The role of the thymus in resistance to infection and endotoxin toxicity. J.Lab.Clin.Med.65, 1965, 1004

28. SZENT-GYORGYI A.: Constituents of the thymic glands and their relation to growth, fertility, muscle and cancer. Proc.Nat.Acad.Sci. USA 48, 1962, 1439

29. WHITE A., GOLDSTEIN A.L.: Progr. in Endocrin. 1968 Exepta.med.found. p. 1228

30. WHITE A., GOLDSTEIN A.L.: Influence of thymosine on immunological competence of lymphoid cells from thymectomized mice. Nature, London 219, 1968, 305

31. WHITE R.G., HUMPHREY J.H. Immunologie, III.ed. 1970, Blackwell Scientific Publications

32. WHITE R.G.: Antigen Adjuvants in: Modern Trends in Immunology, Cruickshank R., Weir D.M., Edinburgh 1967

Herrn Professor Dr. med., Dr. phil.,
Dipl.Chem. W. Z I M M E R M A N N
danke ich für die Überlassung des
Themas und die mir zuteilgewordene
Unterstützung.

Folgende Präparate wurden bei meinen
Versuchen benutzt:

1.	Somacton	Fa. Ferring/Düsseldorf
2.	Alt-Insulin	Fa. Merck/Darmstadt
3.	Thyroxin	Fa. Henning/Berlin
4.	Prosplen	Fa. Nordmark/Hamburg
5.	Thymusdragees	Fa. Henning/Berlin

Lebenslauf

Am 14. April 1946 wurde ich als Sohn des Assistenzarztes Dr. med. Franz Schäfer und seiner Ehefrau Ilse Schäfer geborene Kretschmer in Homburg/Saar geboren.

Von 1952 bis 1956 besuchte ich die Volksschule, danach von 1956 bis 1957 das Realgymnasium in Homburg.

Nach einem Umzug nach St.Ingbert im Jahre 1957 wechselte ich auf das dortige Realgymnasium über, wo ich dann im März 1956 meine Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1965 begann ich an der Universität des Saarlandes mit dem Studium der Medizin, bestand im Frühjahr 1966 das Vorphysikum und nach vier weiteren Semestern im April 1968 das Physikum. Nach sechs klinischen Semestern an der Medizinischen Fakultät des Saarlandes, Homburg, legte ich im Juni 1971 das Staatsexamen ab.